



**Espacenet**

## Bibliographic data: JP 2010514716 (T)

### CYCLOALKYLAMINE SUBSTITUTED ISOQUINOLONE DERIVATIVES

**Publication date:** 2010-05-06

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:** international:

A61K31/4725; A61K31/496; A61K31/5377; A61P1/16; A61P11/00; A61P11/06; A61P13/08; A61P13/12; A61P15/08; A61P15/10; A61P19/00; A61P19/10; A61P25/02; A61P25/08; A61P25/28; A61P27/02; A61P27/06; A61P29/00; A61P3/04; A61P3/06; A61P3/10; A61P31/04; A61P31/18; A61P35/00; A61P37/02; A61P43/00; A61P5/00; A61P7/02; A61P9/04; A61P9/10; A61P9/12; C07D217/24; C07D401/12

- European: C07D217/24; C07D401/12

**Application number:** JP20090543372T 20071219

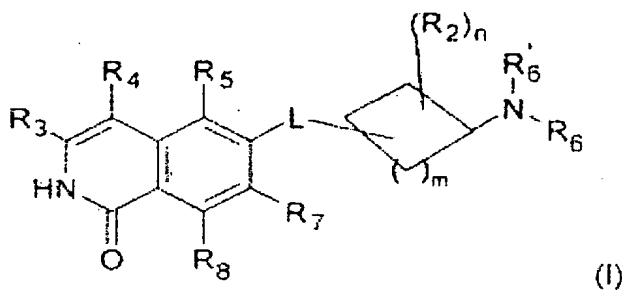
**Priority number(s):** EP20060026899 20061227; WO2007EP11164 20071219

**Also published as:**

- WO 2008077551 (A1)
- ZA 200903551 (A)
- UY 30843 (A1)
- US 2010056518 (A1)
- SV 2009003318 (A)
- more

**Abstract not available for JP 2010514716 (T) Abstract of corresponding document: WO 2008077551 (A1)**

The invention relates to 6-substituted isoquinolone derivatives of the formula (I) useful for the treatment and/or prevention of diseases associated with Rho-kinase and/or Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase, and compositions containing such compounds.



Last updated: 04.04.2011 Worldwide Database 5.7.20: 93p

# Description: JP 2010514716 (T)

## CYCLOALKYLAMINE SUBSTITUTED ISOQUINOLONE DERIVATIVES

Description not available for JP 2010514716 (T) Description of corresponding document: WO 2008077551 (A1)

[Translate this text](#)



Except any responsibility for the accuracy of data and information originating from other authorities, the EPO does not guarantee that they are complete, up-to-date or fit for specific purposes.

Espacenet

The present invention relates to novel isoquinolone derivatives as described in the claims, their preparation and their use in the treatment and/or prevention of diseases related to the inhibition of Rho-kinase and/or of Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase.

Activation of a small GTPase RhoA upon agonist stimulation results in conversion of RhoA from the inactive GDP-bound form to the active GTP-bound form with a subsequent binding to and activation of Rho-kinase. Two isoforms, Rho-kinase 1 and Rho-kinase 2, are known. Rho-kinase 2 is expressed in vascular smooth muscle cells and endothelial cells. Activation of Rho-kinase 2 by the active GTP-bound RhoA leads to calcium sensitization of smooth muscle cells through phosphorylation-mediated inhibition of the myosin light chain phosphatase activity and thereby up-regulation of the activity of myosin regulatory light chain (Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994).

It is known that Rho-kinase is involved in vasoconstriction, including the development of myogenic tone and smooth muscle hypercontractility (Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948), bronchial smooth muscle contraction (Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200), asthma (Setoguchi et al. Br J. Pharmacol. 2001, 132, 111-118; Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD, Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987), hypertension, pulmonary hypertension (Fukumoto et al. Heart, 91, 391-392, 2005, Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994) and ocular hypertension and regulation of intraocular pressure (Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144), endothelial dysfunction (Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249), angina (Masumoto et al. Circ 2002, 105, 1545-1547, Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761), nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure and peripheral arterial occlusive disease (PAOD) (Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643), myocardial infarction (Demiryurek et al. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-140, Hattori et al. Circulation, 2004, 109, 2234-2239), cardiac hypertrophy and failure (Yamakawa, et al. Hypertension 2000, 35, 313-318, Liao et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-668, Kishi et al. Circ 2005, 111, 2741-2747), coronary heart disease, atherosclerosis, restenosis (Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254, Retzer, et al. FEBS Lett 2000, 466, 70, Negoro, et al. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211), diabetes, diabetic complications, glucose utilization and metabolic syndrome (Sandu et al. Diabetes 2000, 49, 2178, Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129), sexual dysfunction, e.g., penile erectile dysfunction (Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122), retinopathy, inflammation, immune diseases, AIDS, osteoporosis, endocrine dysfunctions, e.g. hyperaldosteronism, central nervous system disorders such as neuronal degeneration and spinal cord injury (Hara et al. J Neurosurg 2000, 93, 94), cerebral ischemia (Uehata et al. Nature 1997, 389, 990; Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-53; Hitomi et al. Life Sci 2000, 67, 1929; Yamamoto et al. J Cardiovasc. Pharmacol. 2000, 35, 203-211), cerebral vasospasm (Sato et al. Circ Res 2000, 87, 195; Kim et al. Neurosurgery

2000, 46, 440), pain, e.g. neuropathic pain (Tatsumi et al. Neuroscience 2005, 131, 491, Inoue et al. Nature medicine 2004, 10, 712), infection of digestive tracts with bacteria (WO 98/06433), cancer development and progression, neoplasia where inhibition of Rho kinase has been shown to inhibit tumor cell growth and metastasis (Itoh et al. Nature Medicine 1999, 5, 221; Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652), angiogenesis (Uchida et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-640; Gingras et al. Biochem J 2000, 348, 273), vascular smooth muscle cell proliferation and motility (Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193; Tangkijvanich et al. Atherosclerosis

2001, 155, 321-327), endothelial cell proliferation, endothelial cell retraction and motility (Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640), stress fiber formation (Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311; Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797-806), thrombotic disorders (Kikkawa et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74; Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672, Klages et al. J Cell Biol 1999, 144, 745; Retzer et al. Cell Signal 2000, 12, 645) and leukocyte aggregation (Kawaguchi et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208; Sanchez-Madrid et al. J Immunol. 2003, 171, 1023-1034, Sanchez-Madrid et al. J Immunol. 2002, 168, 400-410), and bone resorption (Chellaiah et al. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-29097). Na/H exchange transport system activation (Kawaguchi et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208), Alzheimer's disease (Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217), adducin activation (Fukata et al. J. Biol. Chem. 1998, 273, 5542-5548), and in SREB (Sterol response binding element) signalling and its effects on lipid metabolism (Lin et al. Circ. Res. 2003, 92, 1296-1304).

Therefore, a compound having inhibitory effect on Rho-kinase and/or on Rho-kinase mediated phosphorylation of myosin light chain phosphatase is useful for the treatment and/or prevention of cardiovascular and non-cardiovascular diseases involving Rho-kinase as the primary or secondary disease cause, like hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, and glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, including hypertension-induced, non-hypertension-induced, and diabetic nephropathies, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, e.g. neuropathic pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune

diseases, AIDS, osteopathy such as osteoporosis, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis, cancer development and progression, e.g. cancers of the breast, colon, prostate, ovaries, brain and lung and their metastases.

WO 01/64238 describes isoquinoline-5-sulfonamide derivatives optionally substituted by a  $-(CH_2)_i-6-0-(CH_2)_o-6-$ , a  $-(CH_2)_o-6-S-(CH_2)_o-6-$  or a  $-(CH_2)_0-6$ -linked heterocyclic group useful as neuroprotective agents

WO 2004/106325 (Schering AG) describes prodrugs of the Rho-kinase inhibitor fasudil carrying an ether or ester group in the 1-position of the isoquinoline ring. WO 2001/039726 generically describes  $-O-(Crj-Cio)$ alkyl-heteroaryl substituted cyclohexyl derivatives useful for the treatment of microbial infections. JP 10087629 A describes isoquinoline derivatives useful for the treatment of diseases caused by *Helicobacter pylori* such as for example gastritis cancer or ulcer. The isoquinoline derivatives may be substituted by OH in the 1-position and are preferably 5-substituted by  $X-[(C--C6)alkylene]$  n.-1-Y wherein X may be oxygen and Y may be an aryl or a heterocyclic group.

Hagihara et al. (Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666) disclose 6-benzyloxy- isoquinoline for the treatment of infections caused by *Helicobacter pylori*.

US 5,480,883 generically discloses as EGF and/or PDGF receptor inhibitors useful for inhibiting cell proliferation compounds of the formula "Ar I - X - Ar II" wherein X may be  $(CHR-i)_m-Z-(CHR-j)_n$ , e.g. Z-CH<sub>2</sub>, wherein Z may be O. R- is hydrogen or alkyl, Ar

I may be among others an optionally substituted isoquinolone and Ar II may be among others an optionally substituted 03.7 monocyclic saturated heterocyclic system.

WO 2005/030791 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc. isoquinolone derivatives which are optionally substituted in 6-position by a group

$(CR<e>Rf)pOR<43>$  wherein p may be zero, and  $R<43>$  is e.g. a  $(C3-C-rj)cycloalkyl$  residue optionally substituted by NR<sub>51</sub> R<sub>52</sub> wherein R<sup>A</sup> and R<sup>A</sup><sub>2</sub> may be hydrogen,  $(C--C6)alkyl$  etc.; or  $R<43>$  is a group R<sup>A</sup><sub>1</sub> defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

WO 2005/030130 (Merck & Co.) generically describes as potassium channel inhibitors for the treatment of cardiac arrhythmias, stroke, congestive heart failure etc. isoquinoline derivatives which may be substituted by hydroxyl in the 1-position and are optionally substituted in 6-position by a group  $(CR<e>R<f>)pOR<43>$  wherein p may be zero, and R<sub>43</sub> is e.g. a  $(C[\beta]-C-i0j)cycloalkyl$  residue optionally substituted by NR<sub>51</sub> R<sub>52</sub> wherein  $R<51>$  and  $R<52>$  may be hydrogen,  $(C-C6)alkyl$  etc.; or  $R<43>$  is a group R<sup>A</sup><sub>1</sub> defined as a 4-6 membered unsaturated or saturated monocyclic heterocyclic ring with 1, 2, 3 or 4 heteroatoms; and are substituted by a directly bound optionally substituted aryl or heteroaryl ring in the 4-position.

WO 03/053330 (Ube) genehally describes isoquinolone derivatives of the formula {aromatic ring} - C(R)(R)(NH<sub>2</sub>)

as Rho-kinase inhibitors.

An embodiment of the present invention is a compound of the formula (I)

wherein

R<sub>2</sub> is H1 halogen or  $(C--C6)alkyl$ ;

R<sub>3</sub> is

H, halogen,

$(C-i-C^A)alkyl$ ,

$(Ci-C6)alkylene-R^1$  OH, O-R",

NH<sub>2</sub>, NHR",  $NR<11>R^1$  or  $NH-C(O)-R^1$ ,

R<sub>4</sub> is

H, halogen, hydroxy,

CN1  $(C1-C6)alkyl$ ,

R',  $(C1-C6)alkylene-R^1$ ;

R<sub>5</sub> is

H, halogen,

CN,

NO<sub>2</sub>,  $(C1-C6)alkyl$ .

$(C2-C6)alkenyl$ .

R',  $(C1-C6)alkylene- (C6-C10)aryl$ ,  $(C1-C6)alkyl ene- (C6-C10)aryl$ ,  $(C1-C6)alkylene- (C5-C10)heterocyclyl$ ,

$CH(OH)-(C1 -C6)alkyl$ .

NH<sub>2</sub>,

NH-R",

NH-SO<sub>2</sub>H, NH-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)alkyl, NH-SO<sub>2</sub>-R', NH-C(O)-(C1-C6)alkyl,  
 NH-C(O)-R', C(O)N[(C1-C6)alkyl]<sub>2</sub>, C(O)OH, or C(O)O-(C1-C6)alkyl;  
 R<sub>6</sub> and R<sub>6</sub>' are independently of each other H,  
 R' : (C1-C8)alkyl, (C1-C6)alkylene-R', (C1-C6)alkylene-O-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-O-R', (C1-C6)alkylene-CH[R']<sub>2</sub>,  
 (C-i-Ce)alkylene-C(O)-R<1>,  
 (C1-C6)alkylene-C(O)NH<sub>2</sub>, (C1-C6)alkylene-C(O)NH-R',  
 (C1-C6)alkylene-C(O)NH-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)N[(C1-C6)alkyl]<sub>2</sub>,  
 (C1-C6)alkylene-C(O)N[R']<sub>2</sub>;  
 (C1-C6)alkylene-C(O)O-(C1-C6)alkyl,  
 C(O)O-(C1-C6)alkyl,  
 C(O)OR' C(O)(C1-C6)alkyl,  
 C(O)R',  
 C(O)NH-(C1-C6)alkyl,  
 C(O)NHR', C(O)N[(C1-C6)alkyl]R',  
 C(O)N[(C1-C6)alkyl]<sub>2</sub>,  
 C(O)-(C1-C6)alkylene-R',  
 C(O)O(C1-C6)alkylene-R', or R<sub>6</sub> and R<sub>6</sub>'>, together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C10)  
 heterocyclyl group;  
 R<sub>7</sub> is  
 H, halogen,  
 CN,  
 NO<sub>2</sub>,  
 (C1-Ce)alkyl,  
 O-(C1-C6)alkyl,  
 (C2-C6)alkenyl,  
 R' : (C1-C6)alkylene-(C6-C10)aryl,  
 (C--C6)alkylene-R' CH(OH)-(C1-C6)alkyl,  
 NH<sub>2</sub>,  
 NH-R<1>,  
 NH-SO<sub>2</sub>H  
 NH-SO<sub>2</sub>-(C1-C6)alkyl NH-SO<sub>2</sub>-R", SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>-NHR<1>, NH-C(O)-(C1-C6)alkyl,  
 NH-C(O)-R<1>, C(O)N[(C1-C6)alkyl]<sub>2</sub>, C(O)OH, or C(O)O-(C1-C6)alkyl;  
 R<sub>8</sub> is H, halogen or (C--C6)alkyl;  
 n is 1, 2, 3 or 4;  
 m is 1, 2, 3, 4 or 5, and  
 L is O or O-(C--C6)alkylene; wherein  
 R' is  
 (C3-C8)cycloalkyl,  
 (C5-C10)heterocyclyl, (C6-C10)aryl; and  
 R" is (C3-C8)cycloalkyl,  
 (C5-C10)heterocyclyl,  
 (C6-C10)aryl, (C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-R', (C1-C6)alkylene-O-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-O-R<1>, or (C1-C6)  
 alkylene-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>; and wherein R<sub>x</sub> and R<sub>y</sub> are independently of each other (C1-C6)alkyl, (C5-C10)heterocyclyl,  
 (C6-C10)aryl, (C1-C4)alkylene, (C5-C10)heterocyclyl, (C-i-C4)alkylene-(C6-C10)aryl, (C1-C4)alkylene-NH(C1-C6)alkyl,  
 (C1-C4)alkylene-N[(C1-C6)alkyl]<sub>2</sub>, (C1-C4)alkylene-N[(C6-C10)aryl]<sub>2</sub>, or (C--C4)alkylene-N[(C5-C10)heterocyclyl]<sub>2</sub>;

wherein in residues R4, R5, R6, RQ', RJ and Rs alkyl, alkylene or cycloalkyl can optionally be substituted one or more times by OH, OCH3, COOH, COOCH3, NH2, NHCH3, N(CH3)2, CONHCH3 or CON(CH3)2 ;

wherein in residues R2 to Re alkyl or alkylene can optionally be substituted one or more times by halogen;

wherein in residues R3 to Rs (C6-C1 o)aryl and (C5-C-o)heterocyclyl are unsubstituted or substituted one or more times by suitable groups independently selected from OH, halogen, NO2, N3, CN, C(O)-(Ci-C6)alkyl, C(O)-(C 1-C6)aryl, COOH, COO(C1-

C[beta]Jalkyl, CONH2, CONH(Ci-C6)alkyl, CON[(C--C6)alkyl]2, (C3-C8)cycloalkyl,

(Ci-C6)alkyl, (C--C6)alkylene-OH, (C1-C6)alkylene-NH2, (Ci-C6)alkylene-NH(Ci-

C6)alkyl, (C^C^alkylene-NKCi-CeJalkylto, (C2-C6)alkenyl, (C2-C6)alkynyl,

O-(Ci-C6)alkyl, O-C(O)-(C 1-C6)alkyl, PO3H2, SO3H, SO2-NH2, SO2NH(Ci-C6)alkyl,

SO2N[(Ci-C6)alkyl]2, S-(C1-C6)alkyl, SO-(Ci-C6)alkyl, SO2-(C 1-C6)alkyl,

SO2-N=CH-N[(Ci-C6)alkyl]2,

C(NH)(NH2), NH2, NH-(Ci-C6)alkyl, NKC-i-C[beta]Jalkylfe, NH-C(O)-(C1-C6)alkyl

NH-C(O)O-(Ci-C6)alkyl,

NH-SO2-(Ci-C6)alkyl, NH-SO2-(C6-Ci 0)aryl, NH-SO2-(C5-Ci 0)heterocyclyl, N(Ci-

C6)alkyl-C(O)-(Ci-C6)alkyl, N(Ci-C6)alkyl-C(O)O-(Ci-C6)alkyl,

N(Ci-C6)alkyl-C(O)-NH-(Ci-C6)alkyl],

(C6-Ci 0)aryl, (Ci-C6)alkylene-(C6-Ci0)aryl, O-(C6-C1 o)aryl,

O-(C-i-C6)alkylene-(C6-C 1 o)aryl, (C5-C-o)heterocyclyl, (C--C6)alkylene-(C5-C-o)heterocyclyl, or O-(C--C6)alkylene-(C5-C-o)heterocyclyl, wherein the (Ce-C1 rj)aryl [deg.]<r> (C5-C1rj)heterocyclyl may be substituted one to three times by a group independently selected from halogen, OH, NO2, CN, O-(C--C6)alkyl,

(Ci-C6)alkyl, NH2, NH(C1-C6)alkyl, N[(C1-C6)alkyl]2, SO2CH3, COOH, C(O)O-(C1-

C6)alkyl, CONH2, (Ci-C6)alkylene-O-(C<<-C6)alkyl, (Ci-C6)alkylene-O-(C6-Cio)aryl, or O-(C<<-C6)alkylene-(C6-C<< [iota]o)aryl; or wherein (C6-C1o)aryl is vicinally substituted by a O-^C^alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to; and wherein aryl or heterocyclyl substituents of (C [beta]-C-ioJaryl and (C5-C-o)heterocyclyl groups may not be further substituted by an aryl or heterocyclyl containing group;

and wherein, if m is 3, RQ is not H, (C5-C-o)heterocyclyl or (Ce-C1 o)aryl; and wherein, if m is 3 and RQ is a residue selected from

(C-i-C[beta]Jalkyl,

(C3-C8)cycloalkyl,

(C--C6)alkylene-R',

(C1-C6)alkylene-O-(C1-C6)alkyl,

(C-i-C^alkylene-O-R<1>,

(C-i-CeJalkylene-CHtR'te,

(C-i-C^alkylene-CfOJ-R<1>,

(C1-C6)alkylene-C(O)NH2,

(C^C^alkylene-C^NH-R<1>, or

(C1-C6)alkylene-C(O)N[R']2; alkyl, alkylene or cycloalkyl in said residue is substituted one or more times, preferably one to three times, by OH, OCH3, COOH, COOCH3, NH2, NHCH3, N(CH3)2,

CONHCH3 or CON(CH3)2; or their stereisomeric and/or tautomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

In a further embodiment the compound of formula (I) is characterized by a compound of the formula (I<'>)

The compounds of formula (I) and (I<'>) are tautomeric forms of each other and part of the present invention. The following embodiments refer to the compounds of formula (I) and (I<'>). R3 is preferably H, halogen, (C--C4)alkylene-R\ O-R" or NHR". More preferred, R3 is

H or NHR". Most preferred, R3 is H, NH-(C5-C6)heterocyclyl or NH-phenyl, especially preferred are H, NH-(C5-C[rho])heteroaryl containing one or more N atoms or NH-phenyl. Most especially preferred, R3 is H. Examples of R3 substituents are

Preferably, R4 is H, halogen or (C--Cg)alkyl. More preferred, R4 is H, halogen or (C -- C4)alkyl. Most preferred, R4 is H. Preferably, R5 is H, halogen, CN, (C-i-CoJalkyl, (C2-C6)alkenyl, R<1>, NH-(Ce-Ci o)aryl or (C--C6)alkylene-R\ More

preferably, R5 is H, halogen, (C--C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl, R', NH-(C6-C-o)aryl <or> (C--C6)alkylene-R'. Most preferably, R5 is H, halogen, (C<-C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl, (C6-C10)aryl, NH-(C6-C10)aryl, (C<<-C2)alkyl-(Cg-C-o)aryl or (C5-C-o)heteroaryl. Especially preferred, R5 is H, halogen, phenyl, (C--C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl, (C6-C1 rj)aryl or (C5-C6)heteroaryl. Most especially preferred R5 is H, halogen, methyl, ethyl, vinyl, phenyl, thienyl or pyridyl.

Examples of R5 are hydrogen, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, vinyl, phenyl, thienyl or pyridyl, nitrile, nitro, (p-methoxy)-phenyl, N-aniline, benzyl, 2-propenyl, s- butenyl, cyclopropyl, tetrazol, amino, 4-methoxy-aniline or N-acetyl, preferably hydrogen, fluoro, chloro, bromo, iodo, methyl, ethyl, vinyl, phenyl, thienyl or pyridyl. More preferred, R5 is H, halogen, methyl, or ethyl, most preferred R5 is H.

Preferably, R6 and R6' are independently of each other H, (C-i-C<sup>4</sup>alkyl, R', (C--C4)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl, (C<-C4)alkylene-(C5-C-o)heterocyclyl, (C-i-C<sup>4</sup>alkylene-ICe-C<sup>4</sup>aryl, (C--C6)alkylene-O-(Ci-C6)alkyl, (Ci-C4)alkylene-C(O)-(C5-C-o)heterocyclyl, (C1-C4)alkylene-C(O)-(C6-C1o)aryl, (C1-C6)alkylene-C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, (C1-CeJalkylene-C<sup>4</sup>NH<sup>4</sup>C-i-CeJalkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)R' C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)NH-(C1-C6)alkyl, C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, or C(O)(C1-C6)alkylene-R', or

RQ and RQ', together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C1 rj)heterocycl group.

In a further preferred embodiment, RQ and RQ' are independently of each other H, (C-i-CeJalkyl, (C5-C10)heterocyclyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C6-C10)aryl, (C--C4)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl, (C1-C4)alkylene-(C5-C1o)heterocyclyl, (C-i<sup>4</sup>Jalkylene<sup>4</sup>C[delta]-C-i<sup>4</sup>Jaryl, (C-i-C<sup>4</sup>alkylene-O<sup>4</sup>C-i-C<sup>4</sup>alkyl, (C--C6)alkylene-C(O)N[(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)NH-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)(C3-C8)cycloalkyl, C(O)NH-(C1-C6)alkyl, C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, C(O)(C1-C6)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl, C(O)(C1-C6)alkylene-(C5-C10)heterocyclyl, C(O)(C1-C6)alkylene-(C6-C10)aryl, or RQ and Re', together with the N-atom to which they are attached form a (Cs-C1 o)heterocycl group.

In a more preferred embodiment, Rg is H, (C-i-C[beta]Jalkyl, (C3-C6)cycloalkyl or (C1-C4)alkylene-C3-C6)cycloalkyl, and

Re' is H1 (C1-C6)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (C5-C10)heterocyclyl, (C5-C10)aryl, (C1-C4)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl, (C1-C4)alkylene-(C5-C1o)heterocyclyl, (Ci-C4)alkylene-(C6-Cio)aryl, (C1-C6)alkylene-O<sup>4</sup>(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)NH-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, (C1-C6)alkylene-C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)O-(Ci-C6)alkyl, C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)(C3-C8)cycloalkyl, C(O)NH-(C1-C6)alkyl, C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, C(O)(C1-C6)alkylene-C3-C8)cycloalkyl, C(OJ<sup>4</sup>(C1-C6)alkylene<sup>4</sup>ne (C5-C10)heterocyclyl, C(O)(C1-C6)alkylene (C6-C10) aryl, or RQ and Rg', together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C<[iota]a]o)heterocycl group.

In a further more preferred embodiment, RQ is H, (Ci-C6)alkyl and R5' is H, (C-i-CeJalkyl, (C3-C8)cycloalkyl, (Ce-C1 o)aryl, (C5-C1 [upsilon])heterocyclyl, (C-i<sup>4</sup>Jalkylene-fCs-C[beta]Jcycloalkyl, (C-i<sup>4</sup>Jalkylene-<sup>4</sup>s-C-i<sup>4</sup>oJheterocyclyl, (C-j-CeJalkylene<sup>4</sup>Ce-C-i<sup>4</sup>oJaryl, (C-i<sup>4</sup>Jalkylene-O-fC-i<sup>4</sup>Jalkyl, (C1-C4)alkylene-C(O)N[(C1-C4)BikYl]2, (C1-CeJalkylene-CfOJNH-IC-i-CeJalkyl, C(O)(C1-C6)alkyl, C(OJ<sup>4</sup>-i-CeJalkylene<sup>4</sup>Cs-CToJheterocyclyl, or

Re and Re', together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C<[iota]a]o)heterocycl group.

In a further even more preferred embodiment, RQ is H, (C-j-CeJalkyl and Re' is H; (C<-C6)alkyl;

(C3-C8)cycloalkyl;

(Ci-C4)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl;

(Ci-C4)alkylene-O-(Ci-C4)alkyl;

(Ci-C4)alkylene-C(O)N[(C-i-C4)alkyl]2;

(C--C4)alkylene-(C5-C-o)heterocyclyl wherein heterocyclyl is unsubstituted or substituted one or more times, preferably one to three times, more preferably one or two times, by a group independently selected from (C--C4)alkyl, O(C--C4)alkyl, halogen or phenyl, or is substituted once by (C5-Cg)heterocyclyl, wherein phenyl or (C5-C6)heterocyclyl are unsubstituted or substituted one to three times by halogen, (C--C4)alkyl or O(C--C4)alkyl; or

(C--C4)alkylene-(C6-C-o)a<r>yl wherein aryl is unsubstituted or substituted one or more times, preferably one to three times, by a group independently selected from halogen,

(C<-C4)alkyl preferably CH3 or CF3, O-(C<-C4)alkyl, CN, SO2-NH2; SO2-

(Ci-C4)alkyl preferably SO2-CH3 or SO2-CF3;

preferably SO2-N=N-N(CHs)2, NH-CO-(C1-C4)alkyl preferably NH-CO-CH3, or CO-O-

(C--C4)alkyl, or (C6-C-o)aryl is substituted once by unsubstituted phenyl, unsubstituted O-phenyl or unsubstituted (C5-C6)heterocyclyl;

C(O)(C1-C4)alkyl;

C(O)(C-C4)alkylene-(C5-C1o)heterocyclyl; or RQ and R[beta]', together with the N-atom to which they are attached, form a

(C5-C6)heterocycl group, which is unsubstituted or substituted one to three times, preferably once, by (C<-C4)alkyl or C(O)O(C<-C4)alkyl; wherein a (Ci-C4)alkyl or (C--C6)alkyl residue is unsubstituted or substituted one to three times by halogen, preferably by fluoro. Preferably the formed heterocycl group is morpholino, piperidino, pyrrolidino or piperazino, which can be unsubstituted or substituted as described above. More preferably the heterocycl group is morpholino or 4-ethyl-piperazinyl.

In a most preferred embodiment, RQ is H, (C--C6)alkyl and RQ' is H, (C--CQ)alkyl, (C3-C8)cycloalkyl.

In a further most preferred embodiment, RQ is H and RQ' is H, preferably unsubstituted (Ci-CQ)alkyl, or preferably unsubstituted (C3-C8)cycloalkyl. Especially preferred, RQ and RQ' are H.

In one embodiment R6 is not tertbutyloxycarbonyl, especially if m is 3.

As examples for these embodiments, R6 or R6<'> are, independently from each other, hydrogen, methyl, ethyl, propyl,

isopropyl, 3-methyl-butyl, 2-methyl-propyl, butyl, pentyl, 3,3,3-trifluoropropyl, 4,4,4-trifluorobutyl or a substituent selected from the group consisting of

The asterisk (<\*>) in the exemplified substituents denotes where the bond is connected to the N-atom. Examples of residues where NRQ and NR[beta]' form a heterocyclic ring are

The asterisk (<\*>) in the exemplified substituents denotes where the bond is connected to the carbon atom of the carbocycle.

Preferably, R7 is H, halogen, CN, (C-i-C[beta])alkyl, O-(C--C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl, R' or (C--C6)alkylene-(C3-C8) cycloalkyl. More preferred, R7 is H, halogen, CN, (Ci-C4)alkyl, O-(C--C4)alkyl, (C--C4)alkenyl, phenyl, cyclopropyl or (C5-C6) heteroaryl. Most preferably, R7 is H, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, phenyl, nitrile, cyclopropyl, thienyl or vinyl, most especially preferred R7 is H, fluoro, chloro, methyl or methoxy. More particular preferred R7 is H.

R[beta] is preferably H, halogen or (C--C4)alkyl. More preferred, Rs is H, Cl, F, methyl or ethyl. Most preferred Re is H.

Preferably, R2 is H, halogen or (C-i-C4)alkyl. Preferably, R2 is H or (C--C2)alkyl. More preferred, R2 is H, methyl or ethyl. Most preferred R2 is H. R2 may be bound to any carbon atom of the ring including the position where the linker group L is bound.

Preferably, n is 1, 2 or 3. More preferred, n is 1 or 2. Most preferred n is 1.

Preferably m is 2, 3 or 4. More preferred m is 3. In a further embodiment m is 1, 2, 4 or 5.

The linker group L may be bound to the ring in any position via a ring carbon atom. In a preferred embodiment, m is 3 and L is attached to the 4-position of the amino cyclohexane ring.

or L is attached to the 3-position of the amino cyclohexane ring

in all their stereochemical forms.

In an especially preferred embodiment, L is attached to the 4-position of the amino cyclohexane ring.

In a further preferred embodiment, L is O-methylene, O-ethylene or preferably O. More preferably, m is 3 and L is O-methylene, O-ethylene or O attached to the 4-position of the amino cyclohexane ring.

In residues R2 to Rs an alkyl or alkylene can optionally be substituted one or more times by halogen. Preferably alkyl or alkylene is substituted one to three times by halogen selected from chloro or bromo but may be substituted by fluoro once or more, e.g. being perfluorinated. Preferably halogen is fluor. More preferred an alkyl or alkylene is not halogenated.

In residues R4, R5, RQ, RQ', RJ and Rs alkyl, alkylene or cycloalkyl can optionally be substituted one or more times by a group selected independently from OH, OCH3, COOH, COOCH3, NH2, NHCH3, N(CH3)2, CONHCH3 or CON(CH3)2.

If substituted, the number of substituents is preferably between 1, 2, 3 or 4, more preferably 1 or 2 with 1 being even more preferred. Preferably an alkylene or cycloalkyl is not substituted. More preferably an alkyl, alkylene or cycloalkyl is not substituted. Preferably alkyl, alkylene or cycloalkyl in R4, R5, R7 and Rs are not substituted. In a further embodiment alkyl, alkylene or cycloalkyl in R4, R5, RQ, RJ and Rg are not substituted.

In preferred embodiments of the present invention one or more or all of the groups contained in the compounds of formula (I) or (I<\*>) can independently of each other have any of the preferred, more preferred or most preferred definitions of the groups specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by the definitions of the groups and specified above, all combinations of preferred definitions, more preferred or most preferred and/or specific denotations being a subject of the present invention. Also with respect to all preferred embodiments the invention includes the compounds of the formula (I) or (I<\*>) in all stereoisomeric forms and mixtures of stereoisomeric forms in all ratios, and their pharmaceutically acceptable salts.

The term "<\*>-" in the exemplified substituents vide supra marks the point where the substituent is attached, which means, for example, for a R3 substituent

and m is 3 a compound of the formula

A preferred embodiment is a compound of the formula (I) wherein

R2 is hydrogen, halogen, or (C1-C6)alkyl;

R3 is H, halogen, (C1-C4)alkylene-R', O-R" or NHR";

R4 is H, halogen or (C1-C6)alkyl;

R5 is H, (C1-C6)alkyl, halogen, CN, (C2-C6)alkenyl, (C6-C10)aryl, NH-(C6-C10)aryl, (C1-C6)alkylene-(C6-C10)aryl, (C5-C10)heterocyclyl or (C1-C6)alkylene-(C5-C10)heterocyclyl;

R6 and R6' are independently of each other H, R', (C1-C8)alkyl, (C1-C6)alkylene-R', (C1-C6)alkylene-O-(C1-C6)alkyl, (C1-C6)alkylene-O-R', (C1-C6)alkylene-CH(R')2, (C1-C6)alkylene-C(O)NH2, (C1-C6)alkylene-C(O)NH-R', (C1-C6)alkylene-C(O)N[(C1-C4)alkyl]2, (C1-C6)alkylene-C(O)N[R']2, C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)(C3-C8)cycloalkyl, C(O)(C5-C10)heterocyclyl, C(O)NH-(C1-C6)alkyl, C(O)N[(C1-C6)alkyl]2, C(O)-(C1-C6)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl.

C(O)(C1-C6)alkylene-(C5-C10)heterocyclyl, C(O)(C1-C6)alkylene-(C6-C10)aryl, or R6 and R6', together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C6)heterocyclyl group.

R7 is H1 halogen, CN, (C--Cg)alkyl, O-(C--Cg)alkyl, (C2-Cg)alkenyl or R<1>;

R8 is H, halogen or (C1-C6)alkyl;

m is 2, 3 or 4

n is 1, 2 or 3, and L is O, O-methylene or O-ethylene;

and their pharmaceutically acceptable salts.

A further preferred embodiment is a compound of the formula (I) wherein R2 is H or (Ci-C4)alkyl;

R3 is H, halogen or NHR", wherein R" is defined as above.

R4 is H1 halogen or (C--C4)alkyl;

R5 is H, (C--C6)alkyl, halogen, (C2-C4)alkenyl, (C[beta]-C-io)aryl, (C--C6)alkylene-(C6-Ci[theta])<ar>y1 or (C5-C-o)heterocyclyl;

Rg and RQ are independently of each other H, (C3-C8)cycloalkyl, (Ci-C8)alkyl, (C<-C6)alkylene-O-(C--C6)alkyl, (C<<->-C3)alkylene-Ri C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)(C3-C8)cycloalkyl, C(O)(Cs-Ci o)heterocyclyl, C(O)(Ci-C6)alkylene-C3-C8)cycloalkyl, C(O)(Ci-C6)alkylene-(C5-Cio)heterocyclyl or C(O)(Ci-C6)alkylene-(C6-C-o)aryl;

R7 is H, halogen, CN, (Ci-C6)alkyl, O(Ci-C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl or R';

R8 is H, halogen or (C--C6)alkyl;

m is 2, 3 or 4 n is 1, 2 or 3; and

L is O;

and their pharmaceutically acceptable salts. An especially preferred embodiment is a compound of the formula (I) wherein R2 is H, (Ci-C4)alkyl;

R3 is H, NH-(C5-C6)heteroaryl or NH-phenyl;

R4 is H, halogen or (C--C4)alkyl;

R5 is H, (C--C4)alkyl, halogen, (Ci-C4)alkenyl, (Ce-C1 o)aryl, (C<">-C2)alkyl- (C6-Cio)aryl or (Cs-Ce)heteroaryl;

Re is H, (C3-C6)cycloalkyl or (C--C4)alkyl;

R6<1> is H, (C3-C8)cycloalkyl, (C-i-C^alkyl, (C-i-Ca)alkylene-R', C(O)O-(C1-C6)alkyl, C(O)(C1-C6)alkyl, C(O)(C3-C6)cycloalkyl, C(O)(C5-C6)heterocyclyl, C(O)(C1-C3)alkylene-(C3-C6)cycloalkyl, C(O)(C1-C3)alkylene-(C5-C6)heterocyclyl, or C(O)(C1-C3)alkylene-phenyl;

R7 is H, halogen, CN, (C-i-C^alkyl, O^C^alkyl, (0^04)alkCnVi, phenyl, cyclopropyl, (C5-Cg)heteroaryl;

R8 is H, halogen or (C--C4)alkyl;

m is 3 n is 1 ; and

L is O;

and their pharmaceutically acceptable salts.

In an embodiment the present invention relates to a compound of formula (I) or formula (I<'>) independently selected from the group of 15 1-[4-(7-Chloro-1-oxo-1, 2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-piperidine-4- carboxylic acid amide.

16 7-Chloro-6-(4-piperidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.

17 7-Chloro-6-(4-morpholin-4-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, 19 7-Chloro-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.

21 7-Chloro-6-[4-(4-methyl-piperazin-1-yl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1-one.

23 [4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cis-cyclohexylamino]-acetic acid ethyl ester.

24 [4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cis-cyclohexylamino]-acetic acid.

27 7-Methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.



- 28 N-[4-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-frans-cyclohexyl]-3-piperidin-4-yl-propionamide.
- 29 N-[4-(7-Methyl-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-frans-cyclohexyl]-2-piperidin-4-yl-acetamide.
- 30 N-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-frans-cyclohexyl]-3-piperidin-4-yl-propionamide.
- 31 N-[4-(7-Chloro-1-oxo-1,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-frans-cyclohexyl]-2-piperidin-4-yl-acetamide.
- 43 6-((1S,3S)-3-Amino-cyclopentyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 44 6-((1S,3S)-3-Amino-cyclopentyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 45 6-((1S,3R)-3-Amino-cyclopentyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 46 6-((1S,3R)-3-Amino-cyclopentyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 47 6-((cis-4-Amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one, or
- 48 7-Chloro-6-((cis-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, or their stereoisomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

In another embodiment the present invention relates to a compound of formula (I) or (I<') independently selected from the group of

- 49 6-((cis-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 54 6-((3-Amino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 55 cis-6-((3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 56 trans-6-((3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 62 6-((5-Amino-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 65 5-((1-Benzoyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-propyl-cyclooctylamine.
- 66 6-((5-Amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 68 6-((5-Benzyl-amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 69 7-Chloro-6-((5-ethylamino-5-propyl-cyclooctyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 70 7-Chloro-6-((cis-3-isopropylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 71 6-((3-cis-Benzylamino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 72 6-((3-trans-Benzylamino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one.
- 73 7-Chloro-6-((3-cis-dibenzylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one.
- 74 7-Chloro-6-((3-trans-dibenzylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one or
- 75 7-Chloro-6-((3-trans-diethylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one, or their stereoisomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts. (Compound number given for reference)

As in any embodiment of the invention, in the preceding embodiments which contain preferred, more preferred, most preferred or exemplary definitions of compounds according to the invention, one or more or all of the groups can have any of its preferred, more preferred, most preferred definitions specified above or any one or some of the specific denotations which are comprised by its definitions and are specified above.

Isoquinoline substitution pattern is numbered according to IUPAC rules:

4 5

All references to "compound(s) of formula (I) or (I<') hereinafter refer to compound(s) of the formula (I) or (P) as described above, and their pharmaceutically acceptable salts, and/or to their stereoisomeric forms, polymorphs and solvates. Physiologically functional derivatives as described herein are also included. Pharmaceutically acceptable salts of compounds of the formula (I) or (I<') mean both their organic and inorganic salts as described in Remington's Pharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985)). Because of the physical and chemical stability and the solubility, preference is given for acidic groups inter alia to sodium, potassium, calcium and ammonium salts; preference is given for basic groups inter alia to salts of maleic acid, fumaric acid, succinic acid, malic acid, tartaric acid, methylsulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid or of carboxylic acids or sulfonic acids, for example as hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, sulfates, methanesulfonates, acetates, lactates, fumarates, malates, gluconates, and salts of amino acids, of natural bases or carboxylic acids. The preparation of pharmaceutically acceptable salts from compounds of the formula (I) or (I<') which are capable of salt formation, including their stereoisomeric forms, takes place in a manner known per se. The compounds of the formula (I) form stable alkali metal, alkaline earth metal or optionally substituted ammonium salts with basic reagents such as hydroxides, carbonates, bicarbonates, alcoholates and ammonia or organic bases, for example trimethyl- or triethylamine, ethanolamine, diethanolamine or triethanolamine, trometamol or else basic amino acids, for example lysine, ornithine or arginine. Where the compounds of the formula (I) or (I<') have basic groups, stable acid addition salts can also be prepared with strong acids. Suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts of the compounds of the invention are salts of inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic, phosphoric, metaphosphoric, nitric and sulfuric acid, and of organic acids such as, for example, acetic acid, benzenesulfonic, benzoic, citric, ethanesulfonic, fumaric, gluconic, glycolic, isethionic, lactic, lactobionic, maleic, malic, methanesulfonic, succinic, p-toluenesulfonic and tartaric acid.

Salts with a pharmaceutically unacceptable anion such as, for example, trifluoroacetate likewise belong within the framework

of the invention as useful intermediates for the preparation or purification of pharmaceutically acceptable salts and/or for use in nontherapeutic, for example in vitro, applications. The term "physiologically functional derivative" used herein refers to any physiologically tolerated derivative of a compound of the formula (I) or (I<\*>) of the invention, for example an N-oxide, which on administration to a mammal such as, for example, a human is able to form (directly or indirectly) a compound of the formula (I) or (I<\*>) or an active metabolite thereof.

Physiologically functional derivatives include prodrugs of the compounds of the invention, as described, for example, in H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61. Such prodrugs can be metabolized in vivo to a compound of the invention. These prodrugs may themselves be active or not.

The invention relates to compounds of the formula (I) or (I<\*>) in the form of their stereoisomeric forms, which include racemates, racemic mixtures, pure enantiomers and diastereomers and mixtures thereof.

The compounds of the invention may also exist in various polymorphous forms, for example as amorphous and crystalline polymorphous forms. All polymorphous forms of the compounds of the invention belong within the framework of the invention and are a further aspect of the invention.

If radicals or substituents may occur more than once in the compounds of the formula (I) or (I<\*>), they may all, independently of one another, have the stated meaning and be identical or different.

The terms (C--C2)alkyl, (C--C4)alkyl, (C--C6)alkyl, (C--C8)alkyl and the corresponding alkylene substituents are understood as a hydrocarbon residue which can be linear, i.e. straight-chain, or branched and has 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 or 8 carbon atoms, respectively. This also applies if an alkyl group occurs as a substituent on another group, for example in an alkoxy group (O-alkyl), S-alkyl or a -O(Ci-

C[rho]alkylene-O-, an alkoxycarbonyl group or an arylalkyl group. Examples of alkyl groups are methyl, ethyl, propyl, butyl, pentyl or hexyl, the n-isomers of all these groups, isopropyl, isobutyl, 1-methylbutyl, isopentyl, neopentyl, 2,2-dimethylbutyl, 2-methylpentyl, 3-methylpentyl, isohexyl, sec-butyl, tert-butyl or tert-pentyl. Alkyl or alkylene groups may - if not otherwise stated - be halogenated once or more, e.g. alkyl groups may be fluorinated, e.g. perfluorinated. Examples of halogenated alkyl groups are CF<sub>3</sub> and CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, SCF<sub>3</sub>, or -O-(CF<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-

Alkenyl are, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl (= allyl), 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 5-hexenyl or 1,3-pentadienyl.

Alkynyl are, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl (= propargyl) or 2-butylnyl.

Halogen means fluoro, chloro, bromo or iodo.

(C3-C8)cycloalkyl groups are cyclic alkyl groups containing 3, 4, 5, 6, 7 or 8 ring carbon atoms like cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl or cyclooctyl, which can also be substituted and/or contain 1 or 2 double bonds (unsaturated cycloalkyl groups) like, for example, cyclopentenyl or cyclohexenyl can be bonded via any carbon atom

A (C[β]-C-10)aryl group means an aromatic ring or a ring system which comprises two aromatic rings which are fused or otherwise linked, for example a phenyl, naphthyl, biphenyl, tetrahydronaphthyl, alpha- or beta-tetralon-, indanyl- or indan-1-on-yl group. A preferred (C6-C-10)aryl group is phenyl.

A (C5-C-10)heterocyclyl group means a mono- or bicyclic ring system in which one or more carbon atoms can be replaced by one or more heteroatoms such as, for example 1, 2 or 3 nitrogen atoms, 1 or 2 oxygen atoms, 1 or 2 sulfur atoms or combinations of different heteroatoms. The heterocyclyl residues can be bound at any positions, for example on the 1-position, 2-position, 3-position, 4-position, 5-position, 6-position, 7-position or 8-position. (C5-C-10)<ne>terocyclyl groups may be (1) aromatic [= heteroaryl groups] or (2) saturated or (3) mixed aromatic/saturated.

Suitable (C5-C-10)heterocyclyl group include acridinyl, azocinyl, benzimidazolyl, benzofuryl, benzomorpholinyl, benzothienyl, benzothiophenyl, benzoxazolyl, benzthiazolyl, benztriazolyl, benztetrazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, carbazolyl, 4aH-carbazolyl, carbolinyl, furanyl, quinazolinyl, quinolinyl, 4H-quinoliziny, quinoxalinyl, quinuclidinyl, chromanyl, chromenyl, chromen-2-onyl, cinnolinyl, decahydroquinolinyl, 2H,6H-1,5,2-dithiazinyl, dihydrofuro[2,3-b]-tetrahydrofuran, furyl, furazanyl, homomorpholinyl, homopiperazinyl, imidazolidinyl, imidazolyl, imidazolyl, 1H-indazolyl, indolinyl, indoliziny, indolyl, 3H-indolyl, isobenzofuranyl, isochromanly, isoindazolyl, isoindolinyl, isoindolyl, isoquinolinyl (benzimidazolyl), isothiazolyl, isoxazolyl, morpholinyl, naphthyrindinyl, octahydroisoquinolinyl, oxadiazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,2,5-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, oxazolyl, oxazolidinyl, pyrimidinyl, phenanthridinyl, phenanthrolinyl, phenaziny, phenothiazinyl, phenoxathiinyl, phenoxazinyl, phthalazinyl, piperazinyl, piperidinyl, prolinyl, pteridinyl, purinyl, pyranyl, pyrazinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridonyl, pyridoxazoles, pyridoimidazoles, pyridothiazoles, pyridinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, 2H-pyrrolyl, pyrrolyl, tetrahydrofuranly, tetrahydroisoquinolinyl, tetrahydroquinolinyl, 6H-1,2,5-thiadiazinyl, thiazolyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,2,5-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, thienyl, triazolyl, tetrazolyl and xanthenyl. Pyridyl stands for 2-, 3- and 4-pyridyl. Thienyl stands both for 2- and 3-thienyl. Furyl stands both for 2- and 3-furyl. Also included are the corresponding N-oxides of these compounds, for example, 1-oxy-2-, 3- or 4-pyridyl. Substitutions in (C5-C-10)heterocyclyl residues can occur on free carbon atoms or on nitrogen atoms.

Preferred examples of (C5-C-10)heterocyclyl residues are pyrazinyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazolyl, morpholinyl, pyrrolidinyl, piperazinyl, piperidinyl, thienyl, benzofuryl, quinolinyl, tetrazolyl and triazolyl. A preferred (C5-C-10)heterocyclyl residue is a (C5-C6)heterocyclyl.

(C6-C<<>[iota]o)aryl and (C5-C-10)heterocyclyl groups are unsubstituted or, if not stated otherwise, substituted one or more times, preferably one to three times, by suitable groups independently selected from halogen, OH, NO<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, CN, C(O)-(C--C6)alkyl,

C(O)-(C1-C6)aryl, COOH, COO(Ci-C6)alkyl, CONH<sub>2</sub>, CONH-C<sup>α</sup>alkyl, CON[(C--C6)alkyl]<sub>2</sub>, (C3-C8)cycloalkyl, (Ci-C6)alkyl, (Ci-C6)alkylene-OH, (Ci-C[β]alkylene-NH<sub>2</sub>, (C--C6)alkylene-NH(Ci-C6)alkyl, (C-i-Ce)alkylene-NKC-i-C[β]alkyl, (C2-C6)alkenyl, (C2-C6)alkynyl, O-(Ci-C6)alkyl, O-CfOMC<sup>α</sup>CeJalkyl, PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>, SO<sub>3</sub>H, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH(C--C6)alkyl, SO<sub>2</sub>NKC1-C6)alkyl]<sub>2</sub>, S-(Ci-C6)alkyl;SO-(Ci-C6)alkyl, SO<sub>2</sub>-(C1-C6)alkyl, SO<sub>2</sub>-N=CH-N[(C-i-C6)alkyl]<sub>2</sub>, C(NH)(NH<sub>2</sub>), NH<sub>2</sub>, NH-(C--C6)alkyl, N[(Ci-C6)alkyl]<sub>2</sub>, NH-C(O)-(Ci-C6)alkyl, NH-C(O)-O-(Ci-C6)alkyl,

NH-SO<sub>2</sub>-(Ci-C6)alkyl, NH-SO<sub>2</sub>-(C6-Ci0)aryl, NH-SO<sub>2</sub>-(C5-Ci o)heterocyclyl, <N>(Ci-C6)alkyl-C(O)-(C1-C6)alkyl, N(C1-C6)alkyl-C(O)-O-(C1-C6)alkyl, N(Ci-C6)alkyl-C(O)-NH-(Ci-C6)alkyl], (C6-Ci o)aryl, (Ci-C6)alkylene-(C6-Ci0)aryl, O-(C6-Ci o)aryl, O-(Ci-C6)alkylene-(C6-Ci0)aryl, (C5-Ci0)heterocyclyl,

(Ci-C6)alkylene-(C5-Ci0)heterocyclyl, O-(Ci-C6)alkylene-(C5-Ci0)heterocyclyl, wherein the (C6-Ci o)aryl <or> (C5-Ci0)

heterocyclyl may be substituted one to 3 times by a group independently selected from halogen, OH, NO<sub>2</sub>, CN, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, COOH, C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, CONH<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl; or wherein (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl is vicinally substituted by a O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to. Aryl or heterocyclyl substituents of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl and (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl groups may not be further substituted by an aryl or heterocyclyl containing group.

Preferred substituents for (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl groups are (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-phenyl, phenyl, C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C(O)OH, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogen, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, CN, SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, SO<sub>2</sub>-N=CH-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, NH<sub>2</sub>, NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>)cycloalkyl, (C<sup>α</sup>-C<sup>β</sup>)alkyl-OH, C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, C(O)NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyl, C(O)NH<sub>2</sub>, N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, wherein the (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl may be further substituted one to three times, preferably once, by (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl O-(C<sup>α</sup>-C<sup>β</sup>)alkyl-(C<sup>α</sup>-C<sup>β</sup>)alkyl, or may be vicinally substituted by a O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to. More preferred substituents for (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl are (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)alkyl, O-phenyl, NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially NH-C(O)-CH<sub>3</sub>, C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially C(O)-CH<sub>3</sub>, C(O)-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially C(O)-OCH<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially CH<sub>3</sub> or CF<sub>3</sub>, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially O-CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>, S[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl especially SO<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> or SO<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>; or SO<sub>2</sub>-N=CH-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub> especially SO<sub>2</sub>-N=CH-N[(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>].

In monosubstituted phenyl groups the substituent can be located in the 2-position, the 3-position or the 4-position, with the 3-position and the 4-position being preferred. If a phenyl group carries two substituents, they can be located in 2, 3-position, 2,4-position, 2,5-position, 2,6-position, 3,4-position or 3,5-position. In phenyl groups carrying three substituents the substituents can be located in 2, 3,4-position, 2, 3,5-position, 2,3,6-position, 2,4,5-position, 2,4,6-position, or 3,4,5-position.

The above statements relating to phenyl groups correspondingly apply to divalent groups derived from phenyl groups, i.e. phenylene which can be unsubstituted or substituted 1,2-phenylene, 1,3-phenylene or 1,4-phenylene. The above statements also correspondingly apply to the aryl subgroup in arylalkylene groups. Examples of arylalkylene groups which can also be unsubstituted or substituted in the aryl subgroup as well as in the alkylene subgroup, are benzyl, 1-phenylethylene, 2-phenylethylene, 3-phenylpropylene, 4-phenylbutylene, 1-methyl-3-phenyl-propylene.

Preferred substituents for (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl groups are (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-phenyl, halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, or (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl, wherein the (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl may be further substituted by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, or may be vicinally substituted by a O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkylene-O group whereby a 5-8-membered ring is formed together with the carbon atoms the oxygen atoms are attached to. More preferred substituents for (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl groups are (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl, halogen or phenyl, wherein the phenyl may be further substituted one to three times, preferably once, by halogen, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl or O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl.

The general and preferred substituents of (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>)aryl and (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)heterocyclyl groups may be combined with the general and preferred definitions of R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl], R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>2</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>3</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>4</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>5</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>6</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>7</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>8</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>9</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>10</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>11</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>12</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>13</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>14</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>15</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>16</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>17</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>18</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>19</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>20</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>21</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>22</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>23</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>24</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>25</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>26</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>27</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>28</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>29</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>30</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>31</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>32</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>33</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>34</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>35</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>36</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>37</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>38</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>39</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>40</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>41</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>42</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>43</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>44</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>45</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>46</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>47</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>48</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>49</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>50</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>51</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>52</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>53</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>54</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>55</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>56</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>57</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>58</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>59</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>60</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>61</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>62</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>63</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>64</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>65</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>66</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>67</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>68</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>69</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>70</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>71</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>72</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>73</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>74</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>75</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>76</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>77</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>78</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>79</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>80</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>81</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>82</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>83</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>84</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>85</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>86</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>87</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>88</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>89</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>90</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>91</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>92</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>93</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>94</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>95</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>96</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>97</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>98</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>99</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>100</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>101</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>102</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>103</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>104</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>105</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>106</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>107</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>108</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>109</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>110</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>111</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>112</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>113</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>114</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>115</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>116</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>117</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>118</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>119</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>120</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>121</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>122</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>123</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>124</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>125</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>126</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>127</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>128</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>129</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>130</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>131</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>132</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>133</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>134</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>135</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>136</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>137</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>138</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>139</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>140</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>141</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>142</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>143</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>144</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>145</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>146</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>147</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>148</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>149</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>150</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>151</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>152</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>153</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>154</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>155</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>156</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>157</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>158</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>159</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>160</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>161</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>162</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>163</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>164</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>165</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>166</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>167</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>168</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>169</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>170</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>171</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>172</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>173</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>174</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>175</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>176</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>177</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>178</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>179</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>180</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>181</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>182</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>183</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>184</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>185</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>186</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>187</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>188</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>189</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>190</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>191</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>192</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>193</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>194</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>195</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>196</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>197</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>198</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>199</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>200</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>201</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>202</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>203</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>204</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>205</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>206</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>207</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>208</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>209</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>210</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>211</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>212</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>213</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>214</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>215</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>216</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>217</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>218</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>219</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>220</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>221</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>222</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>223</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>224</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>225</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>226</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>227</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>228</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>229</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>230</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>231</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>232</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>233</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>234</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>235</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>236</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>237</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>238</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>239</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>240</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>241</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>242</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>243</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>244</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>245</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>246</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>247</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>248</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>249</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>250</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>251</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>252</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>253</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>254</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>255</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>256</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>257</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>258</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>259</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>260</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>261</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>262</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>263</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>264</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>265</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>266</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>267</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>268</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>269</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>270</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>271</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>272</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>273</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>274</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>275</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>276</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>277</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>278</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>279</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>280</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>281</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>282</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>283</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>284</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>285</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>286</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>287</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>288</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>289</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>290</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>291</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>292</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>293</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>294</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>295</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>296</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>297</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>298</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>299</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>300</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>301</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>302</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>303</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>304</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>305</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>306</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>307</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>308</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>309</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>310</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>311</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>312</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>313</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>314</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>315</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>316</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>317</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>318</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>319</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>320</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>321</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>322</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>323</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>324</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>325</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>326</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>327</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>328</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>329</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>330</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>331</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>332</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>333</sub>, R[(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyl]<sub>334</sub>, R[(C

and/or their pharmaceutically acceptable salts. In case a pharmaceutical preparation contains two or more compounds of the formula (I) the selection of the individual compounds can aim at a specific overall pharmacological profile of the pharmaceutical preparation. For example, a highly potent compound with a shorter duration of action may be combined with a long-acting compound of lower potency. The flexibility permitted with respect to the choice of substituents in the compounds of the formula (I) or (I<'>) allows a great deal of control over the biological and physico-chemical properties of the compounds and thus allows the selection of such desired compounds. Furthermore, in addition to at least one compound of the formula (I) and/or its pharmaceutically acceptable salts, the pharmaceutical preparations can also contain one or more other therapeutically or prophylactically active ingredients.

When using the compounds of the formula (I) or (I<'>) the dose can vary within wide limits and, as is customary and is known to the physician, is to be suited to the individual conditions in each individual case. It depends, for example, on the specific compound employed, on the nature and severity of the disease to be treated, on the mode and the schedule of administration, or on whether an acute or chronic condition is treated or whether prophylaxis is carried out. An appropriate dosage can be established using clinical approaches well known in the medical art. In general, the daily dose for achieving the desired results in an adult weighing about 75 kg is from about 0.01 to about 100 mg/kg, preferably from about 0.1 to about 50 mg/kg, in particular from about 0.1 to about 10 mg/kg, (in each case in mg per kg of body weight). The daily dose can be divided, in particular in the case of the administration of relatively large amounts, into several, for example 2, 3 or 4, part administrations. As usual, depending on individual behavior it may be necessary to deviate upwards or downwards from the daily dose indicated.

Furthermore, the compounds of the formula (I) can be used as synthesis intermediates for the preparation of other compounds, in particular of other pharmaceutical active ingredients, which are obtainable from the compounds of the formula I, for example by introduction of substituents or modification of functional groups.

In general, protective groups that may still be present in the products obtained in the coupling reaction are then removed by standard procedures. For example, tert-butyl protecting groups, in particular a tert-butoxycarbonyl group which is a protection form of an amino group, can be deprotected, i. e. converted into the amino group, by treatment with trifluoroacetic acid. As already explained, after the coupling reaction also functional groups can be generated from suitable precursor groups. In addition, a conversion into a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug of a compound of the formulae (I) or (I<'>) can then be carried out by known processes.

In general, a reaction mixture containing a final compound of the formula (I) or (V) or an intermediate is worked up and, if desired, the product is then purified by customary processes known to those skilled in the art. For example, a synthesized compound can be purified using well known methods such as crystallization, chromatography or reverse phase-high performance liquid chromatography (RP-HPLC) or other methods of separation based, for example, on the size, charge or hydrophobicity of the compound. Similarly, well known methods such as amino acid sequence analysis, NMR, IR and mass spectrometry (MS) can be used for characterizing a compound of the invention. Isoquinolinones can be synthesized via a variety of methods. The following general schemes illustrate some of the possible ways to access isoquinolinones, but do not limit the present invention.

#### Scheme 1 :

A suitably substituted aldehyde, for example substituted by X or Y being independently from each other hydrogen, alkyl, alkoxy or halide attached in a suitable position, can be reacted with a suitable compound such as for example an acetal of aminoacetaldehyde for example in a solvent like THF, chloroform or toluene under acid catalysis by toluene sulfonic acid or another appropriate acid to give imine (ii) wherein Q' can be for instance methyl or ethyl, which in turn can be cyclized by different methods to the isoquinoline (iii). For example this can be done by Lewis acid catalysis by suitable Lewis acids like titanium tetrachloride, ferrous halides, aluminium halides etc. at temperatures ranging from ambient to 100 [deg.]C or by reducing the imine to the corresponding amine by action of a suitable reducing agent like sodium borohydride, converting the amine into an amide or sulphonamide by reaction with a suitable acid chloride and subsequent cyclization to the isoquinoline by action of an appropriate lewis acid. The isoquinoline (iii) itself can then be converted to the corresponding N-oxide (iv) by action of a suitable oxidative agent like hydrogen peroxide, m-chloro perbenzoic acid or others at room temperature or elevated temperature. The N-oxide (iv) can then be converted into the 1-chloro-isoquinoline derivative (v) by reacting it with a reagent like phosphorous oxy chloride in or without presence of phosphorous pentachloride. The derivative (v) can then be turned into suitable 1-alkoxy-derivatives by reacting it with various alcohols Q-OH like methanol, ethanol or benzyl alcohol in the presence of a suitable base like sodium hydride and in a suitable solvent like dimethyl formamide, dimethyl acetamide or others. Alternatively (v) can be directly converted into the isoquinolinone derivative (vii) by reacting it with a reagent like ammonium acetate.

#### Scheme 2:

Alternatively isoquinolinones can be obtained by reacting suitable 3-formylated or acylated fluorobenzenes (viii), wherein z is for example H or alkyl like methyl or ethyl, with a reagent like triethyl-phosphono acetate in the presence of a suitable base like sodium hydride to give the corresponding cinnamic acid ester, which subsequently is cleaved by action of a suitable base like potassium hydroxide, sodium hydroxide or lithium hydroxide in a suitable solvent to deliver acid (ix). (ix) can then be converted to the corresponding acid chloride by well known methods, which can be transferred into the acid azide by reaction with sodium azide in a suitable solvent like ether, chloroform or acetone in or without the presence of water. The corresponding azide then can be converted into isoquinolinone (x) by reacting it in a suitable solvent like diphenylmethane or diphenylether at suitable temperature.

(xi'i)

#### Scheme 3:

The above obtained 6-fluoro-isoquinolinones, for example (vi), can be reacted with suitable P1 / P2 substituted amino alcohols wherein P1 / P2 are independently from each other for example hydrogen, alkyl or a protecting group like for example Boc or phthaloyl in the presence of base such as DBU, cesium carbonate or sodium hydride to give the corresponding alkoxy substituted derivatives (xi). Eventually, this conversion can already be performed at earlier stages of the synthesis (e.g. by reacting a suitable intermediate). It is understood, that this may require in case of unprotected isoquinolinones protection on the nitrogen or oxygen of the isoquinolinone moiety by suitable methods, like reaction with suitably substituted alkyl or benzyl halides in the presence of base.

The products like (xi) obtained via this method can then either be liberated or, if a suitable amino functionality is present, be reacted with suitable aldehydes or ketones in the presence of a reducing agent like sodium triacetoxy borohydride, sodium borohydride or sodium cyanoborohydride in a suitable solvent and in the presence of a water withdrawing agent like molecular sieves or a suitable ortho ester. This amino group may have to be liberated in an initial step like for example acidic removal of Boc- groups. Furthermore an amino group can be acylated by reacting it with a suitable acid chloride in the presence of a base like triethyl amine or H[upsilon]nig's base or by reacting it with a suitable carboxylic acid in the presence of a base like triethylamine or H[upsilon]nig's base and a coupling reagent like EDC, PyBOP or TOTU. In case of use of protected isoquinolones, cleavage of the used protection groups is required to liberate the desired isoquinolone (xii). This liberation, however, can be performed before or after the reductive amination step, depending on the nature of the used aldehyde / ketone and the protection group used.

Isoquinolone derivatives like (xii) can be obtained as free bases or as various salts like for example hydrochlorides, hydrobromides, phosphates, trifluoroacetates, sulfates or fumarates. The salts obtained can be converted into the corresponding free base by either subjecting them to ion exchange chromatography or for example by alkaline aqueous treatment and subsequent extraction with suitable organic solvents like for example methyl tert. butyl ether, chloroform, ethyl acetate or isopropanol / dichloromethane mixtures and subsequent evaporation to dryness.

The general methods for the preparation of isoquinolinone derivatives as described above can be readily adapted to the preparation of the compounds of the formula (I) or (P). In the following examples the preparation of the compounds of the present invention is outlined in more detail.

Accordingly, the following examples are part of and intended to illustrate but not to limit the present invention.

It is understood that modifications that do not substantially affect the activity of the various embodiments of this invention are included within the invention disclosed herein.

#### LC/MS-Methods:

##### Method A.

Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2

Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA

5:95(0 min) to 95:5(3.4 min) to 95:5(4.4 min) Flow 1 mL/min Method B: Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2 Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA 5:95(0 min) to 95:5(2.5 min) to 95:5(3.0 min)

Flow 1 mL/min

Method C: Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2 Gradient: ACN : H2O+0.05% TFA

4:96(0 min) to 95:5(2.0 min) to 95:5(2.4 min)

Flow 1 mL/min

Method D: Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2.1 Gradient: ACN+0.08% FA : H2O+0.1%FA (Formic Acid) 5:95(0min) to 95:5(2.5min) to 95:5(3min)

Flow 1.3 mL/min

Method E. Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2 Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA 5:95(0 min) to 95:5(2.5 min) to 95:5(3.2 min)

Flow 1.3 mL/min

Method F: Stationary phase: Col YMC-Pack Pro C18 RS 33 x 2.1 Gradient: ACN+0.1% FA : H2O+0.1 %FA (Formic Acid) 5:95(0min) to 95:5(2.5min) to 95:5(3min)

Flow 1.3 mL/min Method G: Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2.1 Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA

2:98(0min) to 2:98(1 min) to 95:5(5min) to 95:5(6.25min)

Flow 1 mL/min

Method H: Stationary phase: Col YMC Jsphere ODS H80 20 x 2 Gradient: ACN : H2O+0.05% TFA

7:93(0 min) to 95:5(1.2 min) to 95:5(1.4 min)

Flow 1.1 mL/min

Method I. Stationary phase: Waters XBridge C184 Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA

5:95(0 min) to 5:95(0.3 min) to 95:5(3.5 min) to 95:5 (4 min)

Flow 1.3 mL/min

Method J: Stationary phase: Col YMC Jsphere 33 x 2 Gradient: ACN+0.05% TFA : H2O+0.05% TFA

5:95(0 min) to 5:95(0.5 min) to 95:5(3.5 min) to 95:5 (4 min)

Flow 1.3 mL/min

(2,2-Dimethoxy-ethyl)-(4-fluoro-benzyl)-amine (1 )

12.4 g of 4-fluorobenzaldehyde were dissolved in 100 mL of toluene and reacted with

10.5 g of 2-aminoacetaldehyde dimethylacetal and 1.90 g of p-toluenesulfonic acid monohydrate for two hours at a Dean Stark apparatus. The solution was allowed to cool down, extracted with saturated sodium bicarbonate solution, water and brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The crude product was dissolved in 100 mL of ethanol, 1.89 g of sodium borohydride were added portionwise. Stirring was continued overnight. For workup, acetic acid was added until no gas evolution could be observed. Then the solution was evaporated to dryness, taken up in dichloromethane and washed twice with water. The organic layer was extracted with brine, dried over magnesium sulfate and evaporated to dryness. The obtained crude product (20 g) was used for further reactions without purification. Rt = 0.86 min (Method B). Detected mass: 182.1 (M-OMe-), 214.2 (M+H<+>).

N-(2,2-Dimethoxy-ethyl)-N-(4-fluoro-benzyl)-4-methyl-benzene-sulfonamide (2)

20 g of (2,2-dimethoxy-ethyl)-(4-fluoro-benzyl)-amine (1) were dissolved in 120 ml of dichloromethane. 20 mL of pyridine were added. At 0 <0>C a solution of 23.8 g p- toluenesulfonic acid chloride in dichloromethane was added dropwise. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirring was continued until conversion was completed. For workup, the reaction mixture was washed twice with 2M hydrochloric acid, twice with sodium bicarbonate solution and once with brine. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated to dryness and the obtained crude product was purified by silica gel chromatography to yield 22.95 g of compound 2 as an orange oil. Rt = 1.71 min (Method C). Detected mass: 336.1 (M- OMe<">). 6-Fluoro-isoquinoline (3)

41.6 g of AlCl<sub>3</sub> were suspended in 400 mL of dichloromethane. At room temperature, a solution of 22.95 g N-(2,2-dimethoxy-ethyl)-N-(4-fluoro-benzyl)-4-methyl- benzenesulfonamide (2) in 150 ml of dichloromethane was added. Stirring was continued at room temperature overnight, the solution was poured on ice, the layers were separated, the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane and the combined organic layers were then extracted twice with sodium bicarbonate solution. The organic layer was dried over magnesium sulfate, evaporated to dryness and the obtained crude product (8.75 g) was purified by silica gel chromatography to yield 2.74 g of compound 3. R<sub>1</sub> = 0.30 min (Method C). Detected mass: 148.1 (M+H<+>).

7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline (4)

Starting from 3-chloro-4-fluoro-benzaldehyde, the title compound was prepared by the same reaction sequence as used for the synthesis of 6-fluoro-isoquinoline (3). Rt = 0.77 min (Method A). Detected mass: 182.1/184.1 (M+H<+>).

7-Chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5)

25 g (137.7 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (4) were dissolved in 500 ml of dichloromethane. At room temperature, 50.9 g (206.5 mmol) of m-chloro perbenzoic acid (70 %) were added and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion is achieved. For workup, the precipitate was filtered off and washed with dichloromethane. The filtrate was washed twice with sodium bicarbonate solution. The layers were separated and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The organic phases were dried with magnesium sulfate and evaporated. The so obtained solid material (18.4 g) was used without further purification. R<sub>1</sub> = 0.87 min (Method C). Detected mass: 198.1/200.1 (M+H<+>).

1,7-Dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6)

2.6 g (12.0 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-isoquinoline 2-oxide (5) were heated in 40 ml of POCl<sub>3</sub> at reflux for 4 h. After the mixture had cooled down to room temperature, it was poured on ice. The aqueous solution was extracted three times with dichloromethane. The combined organic layers were dried with magnesium sulfate and evaporated to yield 2.91 g of the title compound, which was used without further purification. Rt = 2.34 min (Method A). Detected mass: 216.0/218.0 (M+H<+>).

7-Chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (7)

41.13 g (190.4 mmol) 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6) were dissolved in 670 ml of acetic acid. After addition of 148.8 g (1.90 mol) of ammonium acetate, the solution was stirred at 100 <0>C. After 3 h, the solvent was removed under reduced pressure and the residue was poured into water. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane, the combined organic layer was washed with saturated sodium bicarbonate solution and brine, dried over sodium sulfate and evaporated to dryness. The crude product was crystallized from ethyl acetate/heptane to yield 14.85 g of the desired product. Another 4.5 g could be obtained upon evaporation and silica gel chromatography of the mother liquor.

The precipitate was filtered and dried to yield 9.91 g of the title compound. Rt = 1.33 min (Method B). Detected mass: 198.0 (M+H<+>). 6-Fluoro-isoquinolinone (8)

4.8 mL (90.3 mmol, 1.5 eq.) of thionyl chloride was added portionwise to a solution of 10 g (60.2 mmol) of 3-fluoro cinnamic acid in 44 ml of chloroform and 1 ml of DMF. The reaction was heated to reflux for 2.5 h. Then the solvents were distilled to yield 11.4 g of the raw acid chloride, which was used without any further purification.

The acid chloride was dissolved in 45 mL of acetone. At 0 [deg.]C 8.03 g (123.5 mmol, 2 eq.) of NaN[beta] were added portionwise. Then 41 mL of water were added while the temperature was kept below 5 [deg.]C. The reaction was stirred for another 1.5 h. Then 55 mL of chloroform were added. The mixture was washed with 80 mL of water followed by 40 mL of brine. After drying over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and filtration, 14 mL of diphenyl ether were added and most of the chloroform was removed in vacuo (without heating). A total removal of the chloroform should be avoided.

The solution containing the azide, diphenyl ether and the remaining chloroform was added dropwise at 260 <0>C within 15 minutes to a solution of 10 mL of tributyl amine in 97 mL of diphenyl ether. A vigorous reaction can be observed during the addition. The reaction was stirred for another 20 minutes at 260 <0>C. After cooling to room temperature 270 mL of n-

heptane were added. The precipitated product was filtered off and washed with ether to yield 5.65 g of the title compound. MS (DCI) Detected mass 164.0 (M+H<+>).

6-Fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (9)

169 [μ] (1.24 mmol, 1.1 eq) of p-methoxybenzylchloride were added to a suspension of 200 mg (1.13 mmol) of 6-fluoro-isoquinolinone (8) and 368 mg (1.36 mmol, 1.2 eq) of CS<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 3 mL of DMF. The mixture was stirred for 2 h and then poured on ice. The precipitate was filtered, washed with water and dried to yield 300 mg of the title compound. R<sub>t</sub> = 1.76 min (Method B). Detected mass: 284.14 (M+H<+>).

7-Chloro-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (10)

Starting from 7-chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (7) the title compound was prepared following the protocol described for 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (9). R<sub>t</sub> = 1.66 min (Method C). Detected mass: 318.3 (M+H<+>).

1-Benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11)

14.74 g (74.6 mmol) of 7-chloro-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (7) were dissolved in 150 ml of toluene. After addition of 30.86 g (111.9 mmol) of silver carbonate and 15.31 g (89.5 mmol) of benzyl bromide, the mixture was stirred at 80 °C for 3 h. After cooling down to room temperature, the reaction mixture was filtered and the filtrate was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water, dried with magnesium sulfate and evaporated. Final purification by preparative HPLC gave 11.63 g of the title compound. R<sub>t</sub> = 2.51 min (Method B). Detected mass: 288.1/290.1 (M+H<+>). 6-(c/s-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (12)

2.19 g (10.2 mmol) of c/s-(4-hydroxy-cyclohexyl)-carbamic acid tert-butyl ester were dissolved in 20 ml of dimethyl acetamide. Under argon atmosphere, 814 mg (20.4 mmol) of sodium hydride (60%) were added and the mixture was stirred at room temperature. After 30 min, a solution of 2.0 g (9.26 mmol) of 1,7-dichloro-6-fluoro-isoquinoline (6) in 5 ml of dimethyl acetamide was added and stirring was continued at room temperature. After 1 h, 2.0 g (18.5 mmol) of benzyl alcohol and 740 mg (18.5 mmol) of sodium hydride (60 %) were added. The reaction was stirred for 2 h at room temperature and 30 minutes at 80 °C to achieve complete conversion. The solvent was removed in vacuo and the residue was taken up in dichloromethane and washed twice with water. After drying over magnesium sulfate, the organic layer was evaporated, to furnish 4.44 g of the crude intermediate c/s-[4-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-carbamic acid tert-butyl ester. The intermediate was dissolved in methanol and treated with 2 N HCl at room temperature. After stirring for 2 d, the reaction mixture was adjusted to alkaline pH by addition of sodium hydroxide. The solvent was removed in vacuo and the residue was stirred in ethanol. Filtration and evaporation of the filtrate yielded a solid material, which was purified by preparative HPLC. The obtained trifluoroacetate was dissolved in 2 N HCl. Final lyophilization gave 433 mg of the title compound as hydrochloride. R<sub>t</sub> = 0.89 min (Method B). Detected mass: 293.2/295.2 (M+H<+>).

1-Benzyloxy-7-chloro-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-isoquinoline (13)

1.26 g (8.34 mmol) of dioxo-spiro[4.5]decan-8-ol were dissolved in 50 ml of dimethyl acetamide and 695.2 mg (17.4 mmol) of sodium hydride (60%) were added. After stirring for 30 minutes at room temperature a solution of 2.0 g (6.95 mmol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11) in 50 ml of dimethyl acetamide was added and stirring was continued at room temperature. After 1 h the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane and washed with water. The organic layer was dried with magnesium sulfate and evaporated, which gave 3.30 g of the crude product, which was used without further purification. R<sub>t</sub> = 2.05 min (Method C). Detected mass: 426.5 (M+H<+>).

7-Chloro-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (14)

3.30 g of 1-benzyloxy-7-chloro-6-(1,4-dioxo-spiro[4.5]dec-8-yloxy)-isoquinoline (13, crude product) were stirred in 30 ml of 6 N HCl/acetone (1:2) at room temperature. After 3 h the reaction mixture was poured on saturated sodium bicarbonate solution and extracted with dichloromethane. The organic layer was dried with magnesium sulfate and evaporated. The crude product was purified by preparative HPLC. R<sub>t</sub> = 1.34 min (Method B). Detected mass: 292.0 (M+H<+>).

Starting from 7-chloro-6-(4-oxo-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (14), the following compounds were synthesized as hydrochlorides in analogy to the general procedure described below:

General procedure for the reductive amination reaction:

0.46 mmol of a suitable amine were dissolved in 10 ml of methanol. After addition of molecular sieves 4 Å, 92.3 mg (0.57 mmol) of triethyl amine, 273.8 mg (4.56 mmol) of acetic acid and 0.57 mmol of the ketone (14), a solution of 86.0 mg (1.37 mmol) of sodium cyano borohydride was added dropwise and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion was achieved. In some cases it was necessary to heat the mixture to 70 °C to achieve complete conversion. For the isolation of the products the solution was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 1 N NaOH and sat. sodium chloride solution, dried with magnesium sulfate and evaporated. The mono- or bis alkylated products, if obtained, were purified by preparative HPLC or precipitated from methanolic HCl.

The obtained trifluoroacetates were stirred in 2 N HCl/methanol, evaporated, dissolved in water and freeze dried to yield the desired products as hydrochlorides. Boc-protected products were deprotected during the evaporation of the HPLC-product fractions, which contained 0.1 % TFA, or during the subsequent stirring in 2 N HCl/methanol. See Table 1

Table 1

[4-(7-Chloro-1 -oxo-1 ,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-c/s-cyclohexylamino]-acetic acid ethyl ester (23)

300 mg (0.91 mmol) of 6-c/s-(4-amino-cyclohexyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (12) were dissolved in 20 ml of methanol and treated with 258 mg (1.14 mmol) glyoxylic acid ethyl ester following the general method for reductive amination reactions. To achieve complete conversion, additional 5.0 equivalents of glyoxylic acid ethyl ester and 0.5 equivalents sodium cyano borohydride were added portionwise over 34 h and the temperature was increased to 60 °C after 5 h reaction time until the reaction went to completion. After filtration, the reaction solution was evaporated. The residue was dissolved in dichloromethane, washed with 1 N NaOH and saturated NaCl-solution, dried over MgSO<sub>4</sub> and evaporated. The so obtained crude product was used in the next reaction without further purification. Rt = 0.81 min (Method C). Detected mass: 365.4 (M+H<sup>+</sup>), methyl ester, because methanol was used as solvent), 0.87 min. (Method C). Detected mass: 379.4 (M+H<sup>+</sup> ethyl ester, title compound).

[4-(7-Chloro-1 -oxo-1 ,2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-c/s-cyclohexylamino]-acetic acid (24)

185 mg of [4-(7-chloro-1 -oxo-1 ^2-dihydro-isoquinolin-[beta]-yloxy)-c/s-cyclohexylamino]- acetic acid ethyl ester (23, crude product) were dissolved in 2 ml methanol. After adding 2 ml of 2 N NaCO<sub>3</sub>-solution, the solution was stirred at room temperature for 1.5 h. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by preparative HPLC, which delivers the title compound as trifluoro acetate. Rt = 0.91 min (Method B). Detected mass: 351.3 (M+H<sup>+</sup>), 6-(fr[pi]s-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (25)

a) 6-Fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1 -one

To a solution of 10.0 g (55.5 mmol) of 3-fluoro-4-methyl-cinnamic acid in 80 ml of acetone were subsequently added at 0 °C 6.74 g (66.6 mmol) of triethylamine in 10 ml of acetone followed by 7.83 g (72.2 mmol) of ethyl chloroformate. After stirring for 2 h at 0 to 5 °C, a solution of 4.0 g (61.1 mmol) of sodium azide in 9.5 ml of water was added. After stirring for 1 additional h the reaction mixture was poured onto 200 ml of ice water and extracted twice with chloroform. The organic phase was dried over magnesium sulfate, 40 ml diphenylether were added and the chloroform was cautiously removed in vacuo. The residue was then added dropwise into 50 ml of diphenylether, which had been preheated to 245 °C. After complete addition it was stirred for another 1 h at 230 - 250 °C. After cooling down to 150 °C the reaction mixture was poured into 270 ml of heptane and after further cooling in an ice bath the precipitated product was filtered by suction and 4.1 g 6-fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin- 1-one were obtained.

b) 6-Fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1 -one

To a solution of 9.17 g (51.8 mmol) of 6-fluoro-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one in 80 ml of DMF were added 20.2 g (62.1 mmol) of cesium carbonate and then 8.92 g (56.9 mmol) of 4-methoxybenzylchloride. After stirring at room temperature for 90 minutes the reaction mixture was poured into 600 ml of water, stirred for 1 h, and then the precipitated product was isolated by suction. From the mother liquor additional product was isolated by chromatography with heptane/ethyl acetate (80:20). The combined products were recrystallized from ethyl acetate and 8.39 g of 6-fluoro-2-(4-methoxy- benzyl)-7-methyl -2H-isoquinolin-1-one were obtained. c) 6-(fr[pi]s-4-Amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one

To a solution of 1.48 g (9.75 mmol) of /rans-4-aminocyclohexanol hydrochloride in 20 ml of dimethylacetamide were added 1.95 g (48.77 mmol) of sodium hydride (60 %) and the mixture was stirred for 15 minutes. Subsequently 2.90 g (9.75 mmol) of 6- fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one in 30 ml of dimethylacetamide were added and the reaction mixture was heated to 80 [deg.]C for 2 days. After cooling, the mixture was poured into 300 ml of ice water and the precipitated crude product was purified by chromatography. First the remaining starting material was eluted with ethyl acetate/heptane (2:1) und finally the desired product was eluted by pure methanol giving 1.98 g 6-(rans-4-amino-cyclohexyloxy)-2-(4- methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one.

d) 6-(/rans-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1 -one (25)

2.64 g (6.7 mmol) of 6-(rans-4-amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl- 2H-isoquinolin-1-one and 15.3 g (134.5 mmol) of trifluoroacetic acid were heated for 2 h in a microwave oven at 150 °C. Then the excess trifluoroacetic acid was distilled off in vacuo and the residue was diluted with 130 ml of 1 M hydrochloric acid. The aqueous phase was washed with dichloromethane 3 times and then it was freeze dried to give the hydrochloride, which was recrystallized from isopropanol. This furnished 1.1 g 6-(rans-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (25) as hydrochloride. Rt = 0.92 min (Method B). Detected mass: 273.22 (M+H<sup>+</sup>).

6-(c/s-4-Amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (26)

a) c/s-4-Aminocyclohexanol To a solution of 30.0 g (0.265 mol) of cyclohexanone oxime in 300 ml of dichloromethane and 38 ml of ethanol was slowly added at 0 °C 34.5 g (0.318 mol) of tert.-butyl-hypochlorite. The resulting dark blue solution was cooled to -20 °C and then 31.9 g (0.398 mol) of 1 ,3-cyclohexadiene were added and the mixture was stored in a freezer at 5 °C for 2 days until the blue color had disappeared. The reaction mixture was concentrated to 50% of its volume and then 600 ml of diethyl ether were slowly added. After stirring overnight the resulting precipitate was isolated by suction to yield 29.0 g of 2-oxa-3-aza-bicyclo[2.2.2]oct-5-ene as hydrochloride. 5.0 g (0.045 mol) of this material were hydrogenated with 3.0 g (0.013 mol) platinum oxide at 2 bar hydrogen pressure. After 7 h the catalyst was filtered off and a solution of 20 ml 4 M hydrochloric acid in dioxane was added. After evaporation the residue was recrystallized from 30 ml isopropanol giving 3.1 g of c/s-4-aminocyclohexanol as hydrochloride.

b) 6-(c/s-4-Aminocyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1 -one (26)



From 2.55 g (16.8 mmol) of c/s-4-aminocyclohexanol hydrochloride and 5.0 g (16.8 mmol) of 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (25, step b) were prepared 0.98 g of 6-(c/s-4-amino-cyclohexyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one hydrochloride as described in example 25 (steps c and d). R<sub>1</sub> = 0.99 min (Method B). Detected mass: 273.18 (M+H<sup>+</sup>).

7-Methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (27)

a) 2-(4-Methoxy-benzyl)-7-methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one To a solution of 0.4 g (1 mmol) of 6-(c/s-4-amino-cyclohexyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (26, step b), 0.31 g (2 mmol) sodium iodide and 0.35 g (2.5 mmol) potassium carbonate in 40 ml DMF were added dropwise 0.24 g (1.1 mmol) 1,4-dibromobutane. After stirring at room temperature for 2 days the mixture was diluted with water and extracted with ethyl acetate. After drying and evaporation the residue was purified by chromatography to yield 182 mg of 2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one.

b) 7-Methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (27)

180 mg (0.4 mmol) of 2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one were heated with 0.9 g trifluoro acetic acid in a microwave oven at 150 °C. After aqueous workup, 58 mg of 7-methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one were obtained as hydrochloride. R<sub>t</sub> = 1.07 min (Method B). Detected mass: 327.2 (M+H<sup>+</sup>).

General Procedure for Amide formation:

0.6 mmol of a suitable amine (as hydrochloride) were suspended in 7.5 ml of dry DMF. After cooling to 0 °C, 0.6 mmol of triethylamine and 0.6 mmol of O-((ethoxycarbonyl)cyanomethyleneamino)-N,N,N',N'-tetramethyluronium tetrafluoroborate were added. This solution was added to a solution of the corresponding carboxylic acid (0.6 mmol) and 1 eq. of triethylamine in 7.5 ml of DMF. The mixture was warmed to room temperature and stirred for 2h. The progression of reaction was monitored by HPLC and if necessary, an additional equivalent of TOTU and triethylamine was added. The mixture was evaporated, the crude product was taken up in ethyl acetate and filtered over celite, and the solvent was evaporated. The product was purified by silica gel chromatography.

The resulting product was dissolved in 10 ml of dichloromethane and trifluoro acetic acid (1 ml) was added. The mixture was stirred for 2h at ambient temperature, evaporated, taken up in 1 M HCl and lyophilized. Final double dissolution of the crude product in water, followed by lyophilization yielded the desired product as the hydrochloride.

Table 2

o

(1 R,3S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopentanol (32)

A solution of 2.0 g (9.33 mmol) of (1S,4R)-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopent-2-enol (Curran, et al. Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004) in 10 ml of ethyl acetate was treated with 66 mg of 20% palladium hydroxide on activated carbon and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated in vacuo to give 2.0 g of the title compound (32). R<sub>t</sub> = 1.72 min (Method C). Detected mass: 217.2 (M+H<sup>+</sup>).

(1S,3S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopentylamine (33)

720 mg (3.33 mmol) of (1 R,3S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopentanol (32) and 2.18 g (8.32 mmol) of triphenylphosphine were dissolved in 15 ml of tetrahydrofuran and cooled to -20 °C. Then, 1.05 ml (6.65 mmol) of diethylazodicarboxylate, and after 3 min, 717 μl (3.33 mmol) of diphenylphosphoryl azide were added dropwise and the mixture was stirred at room temperature overnight. Diethylether and sat. sodium chloride solution were added and the aqueous phase was extracted three times with diethylether. The combined organic layers were dried over sodium sulfate, filtered and evaporated.

The crude product was dissolved in 15 ml of tetrahydrofuran and 1.47 g (1.80 mmol) of triphenylphosphine on polystyrene (1.2 mmol/g) were added. After the addition of 2 mL of water, the reaction mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete. The resin was removed by filtration, and the filtrate was evaporated in vacuo. The obtained product, 256 mg of the title compound (33), was sufficiently pure for further conversion. R<sub>t</sub> = 1.11 min (Method C). Detected mass: 216.2 (M+H<sup>+</sup>).

(1 S,3S)-3-Amino-cyclopentanol (34)

HO... NH<sub>2</sub> To a solution of 95 mg (0.44 mmol) of (1S,3S)-3-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopentylamine (33) in 1 mL of 2-propanol was added 1 ml of 2N hydrochloric acid and the mixture was stirred at room temperature until complete conversion was achieved. The reaction mixture was washed three times with diethylether, the aqueous phase was concentrated in vacuo and lyophilized. The residue was taken up in water and lyophilized again, to yield 68 mg of (1S,3S)-3-amino-cyclopentanol (34) as hydrochloride. R<sub>t</sub> = 0.13 min (Method C). Detected mass: 102.3 (M+H<sup>+</sup>).

((1 R,4S)-4-Azido-cyclopent-2-enyloxy)-tert-butyl-dimethyl-silane (35)

The title compound was prepared by combining a solution of 630 mg (2.46 mmol) of acetic acid (1S,4R)-4-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)-cyclopent-2-enyl ester [synthesized by silylation of commercially available acetic acid (1S,4R)-4-hydroxy-cyclopent-2-enyl ester (Curran, et al. Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004)] in 6 mL tetrahydrofuran with a solution of 320 mg

(4.91 mmol) of sodium azide in 1.3 mL of water. To this biphasic mixture was added a solution of 112 mg (0.12 mmol) of tris (dibenzylideneacetone)dipalladium(0) and 258 mg (0.98 mmol) of triphenylphosphine in 2 mL tetrahydrofuran, and the reaction mixture was heated to 50 <0>C for 6 h, when the reaction was complete. Sat. sodium chloride solution was added, and the aqueous phase was repeatedly extracted with ether. The combined organic phase was dried over sodium sulfate, filtered and evaporated. The crude material was purified by silica gel chromatography to yield 475 mg of the title compound (35). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) [ $\delta$ ] = 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.49 (dt, J = 3.9, 14.0 Hz, 1 H), 2.69 (dt, J = 7.4, 14.1 Hz, 1 H), 4.22-4.26 (m, 1H), 4.75-4.79 (m, 1 H), 5.92-5.95 (m, 1 H), 6.05 (dt, J = 1.8, 5.4 Hz, 1H)

(1S,4R)-4-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enylamine (36)

934 mg (3.90 mmol) of ((1R,4S)-4-azido-cyclopent-2-enyloxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane (35) were dissolved in 16 mL of tetrahydrofuran and 1.13 g (4.29 mmol) of triphenylphosphine were added. After the addition of 2 mL of water, the reaction mixture was stirred at room temperature, until the reaction was complete. Sat. sodium chloride solution was added, the layers separated and the organic layer was evaporated in vacuo. The crude product was purified by silica gel chromatography to yield 890 mg of the title compound (36). R<sub>1</sub> = 1.02 min (Method C). Detected mass: 214.3 (M+H<+>).

(1R,3S)-3-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopentylamine (37)

#### Method A

To a solution of 135 mg (0.56 mmol) of ((1R,4S)-4-azido-cyclopent-2-enyloxy)-*tert*-butyl-dimethyl-silane (35) in 2 mL methanol was added 60 mg of 5% palladium on activated carbon, and the suspension was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature overnight. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated in vacuo. The residue was purified by silica gel chromatography to yield 98 mg of the title compound (37). R<sub>t</sub> = 1.15 min (Method C). Detected mass: 216.3 (M+H<+>).

#### Method B

A solution of 330 mg (1.55 mmol) of (1S,4R)-4-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopent-2-enylamine (36) in 4 mL of ethanol was treated with 164 mg of 5% palladium on activated carbon, and the mixture was stirred under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature for 5 h. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated to give 227 mg of the title compound (37) in purity sufficient for further conversion.

(1S,3R)-3-Amino-cyclopentanol (38)

Starting from 486 mg (2.26 mmol) of (1R,3S)-3-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclopentylamine (37), 229 mg of the title compound were synthesized as hydrochloride following the protocol described for (1S,3S)-3-amino-cyclopentanol (34). R<sub>t</sub> = 0.14 min (Method C). Detected mass: 102.3 (M+H<+>).

2-(4-Methoxy-benzyl)-6-((1S,3S)-3-amino-cyclopentyl)-2H-isoquinolin-1-one (39)

106 mg (4.20 mmol) of sodium hydride (95%) were suspended in 3 mL of dimethyl acetamide and 193 mg (1.40 mmol) of (1S,3S)-3-amino-cyclopentanol (34), dissolved in 1 mL of dimethyl acetamide, were added dropwise. After 1 h, 402 mg (1.42 mmol) of 2-(4-methoxy-benzyl)-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-one (9), dissolved in another 3 mL of dimethyl acetamide, were added. The reaction mixture was stirred at 80 <0>C until the reaction was complete. The mixture was poured into water, extracted three times with a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1) and the combined organic layers were evaporated. Water was added and the crude product was subjected to lyophilization to remove remainders of dimethyl acetamide. The obtained crude product was purified by silica gel chromatography to yield 250 mg of the title compound (39). R<sub>4</sub> = 1.20 min (Method E). Detected mass: 365.2 (M+H<+>).

The following three products were obtained by the same procedure described for the synthesis of 39 using the corresponding 2-(4-methoxy-benzyl)-6-fluoro-2H-isoquinolin-1-ones and 3-amino-cyclopentanol. Table 3 Table 3 Example Isoquinoline Product Chemical Name [M+H<+>] R<sub>t</sub>/ Method [min]

40 10 34 2-(4-Methoxy-benzyl)-6- 399.1 1.32 NH<sub>2</sub> ((1S,3S)-3-amino-cyclopentyl)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

41 38 2-(4-Methoxy-benzyl)-6- 365.2 1.23

-NH, ((1S,3R)-3-amino-cyclopentyl)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one

42 10 38 2-(4-Methoxy-benzyl)-6- 399.1 1.25

"NH, ((1S,3R)-3-amino-cyclopentyl)-7-chloro-2H-

isoquinolin-1-one

6-((1S,3S)-3-Amino-cyclopentyl)-2H-isoquinolin-1-one (43)

125 mg (0.34 mmol) of 2-(4-methoxy-benzyl)-6-((1S,3S)-3-amino-cyclopentyl)-2H-isoquinolin-1-one (39) were dissolved in 1 mL of TFA and heated in a microwave oven at 150 <0>C for 3 h. Methanol was added and the reaction mixture was evaporated. The solution was taken up in 1 N HCl and extracted three times with dichloromethane. The combined dichloromethane layers were extracted with 1 N HCl twice and the combined HCl layers were lyophilized. The residue was dissolved in water and lyophilized again to yield 42 mg of 6-((1S,3S)-3-amino-cyclopentyl)-2H-isoquinolin-1-one (43) as hydrochloride. R<sub>1</sub> = 0.86 min (Method E). Detected mass: 245.1 (M+H<+>).

The following three products were obtained as hydrochlorides by the same procedure described for the synthesis of 43 starting from the corresponding 2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-ones (Table 4)

Table 4

6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (47)

a) c/s<sup>4</sup>-Amino-cycloheptanol

To a solution of 16.8 g (0.149 mol) cyclohexanone oxime in 240 ml methylene chloride was slowly added at 0 <0>C 19.4 g (0.178 mol) tert.-butyl-hypochlorite. The resulting dark blue solution was cooled to -20 <0>C and then 30 ml ethanol and 20.0 g (0.212 mol) 1,3-cycloheptadiene were added and the mixture was stored in a freezer at 5 <0>C for 2 days until the blue color had disappeared. The reaction mixture was added to 30 ml isopropanol and then 300 ml diethyl ether and after stirring for 3 h the resulting precipitate was isolated by suction to yield 18.6 g of 6-oxa-7-aza-bicyclo[3.2.2]non-8-ene hydrochloride. 9.0 g (0.072 mol) of this material were hydrogenated with palladium on activated carbon at 5 bar hydrogen. After complete conversion the catalyst was filtered off and a solution of 30 ml 4 M hydrochloric acid in dioxane was added. After evaporation the residue was crystallized from 20 ml isopropanol and 500 ml diethyl ether giving 7.5 g c/s-4-amino-cycloheptanol as hydrochloride.

b) 6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one A solution of 223 mg (1.35 mmol) c/s-4-amino-cycloheptanol in 5 ml dimethylacetamide was stirred with 242 mg (8.1 mmol) 80% sodium hydride for 15 minutes at room temperature. Then a solution of 0.4 g (1.35 mmol) 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (25, step b) in 10 ml dimethylacetamide was added. The reaction mixture was heated to 80 <0>C for 8 h after which time additional 30% of the original amounts of c/s-4-amino-cycloheptanol and sodium hydride were added. After further 8 h at 80 <0>C the reaction mixture was added to water and extracted with dichloromethane. Purification of the crude product by chromatography with dichloromethane/methanol (100:0 - 97:3) delivered 134 mg of 6-(c/s-4-amino-cycloheptyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one. c) 6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (47) 130 mg (0.32 mmol) 6-(c/s-4-amino-cycloheptyloxy)-2-(4-methoxy-benzyl)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one were dissolved in 730 mg (6.4 mmol) trifluoroacetic acid and the mixture was heated for 2 h in a microwave oven at 150 <0>C. Then the excess trifluoroacetic acid was distilled off in vacuo and the residue was diluted with water and the solution was made alkaline. After extraction with dichloromethane, drying over magnesium sulfate and evaporation 24 mg of 6-(c/s-4-amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (47) were obtained. Rt = 0.96 min (Method B). Detected mass: 287.3 (M+H<+>).

7-Chloro-6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (48)

The title product was obtained as hydrochloride in a similar fashion as described for the synthesis of 6-(c/s-4-amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (47), using c/s-4-amino-cycloheptanol hydrochloride (47, step a) and 7-chloro-6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (10). Rt = 1.05 min (Method B). Detected mass: 307.12 (M+H<+>).

6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one (49)

The title product was obtained as hydrochloride in a similar fashion as described for the synthesis of 6-(c/s-4-amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one (47), using c/s-4-amino-cycloheptanol hydrochloride (47, step a) and 6-fluoro-2-(4-methoxy-benzyl)-2H-isoquinolin-1-one (9). Rt = 0.81 min (Method C). Detected mass: 273.2 (M+H<+>). 3-Amino-cyclobutanol (50)

To a 0 <0>C cold solution of 2.00 g (10.8 mmol) of (3-oxo-cyclobutyl)-carbamic acid tert-butyl ester in 20 ml of ethanol was added portionwise 204 mg (5.40 mmol) of sodium borohydride. The reaction mixture was stirred at room temperature until complete conversion was achieved. The solvent was evaporated, the crude product was taken up in dichloromethane and treated with sat. sodium bicarbonate solution. The phases were separated and the aqueous phase extracted twice with dichloromethane. The organic phases were combined, dried over magnesium sulfate and concentrated to give crude (3-hydroxy-cyclobutyl)-carbamic acid tert-butyl ester. Rt = 0.76 min (Method C). Detected mass: 132.2 (M-tBu+H<+>).

The crude alcohol was dissolved in 90 ml of dichloromethane and 11 mL of trifluoroacetic acid were added. After stirring overnight at room temperature, 100 mL of 2N hydrochloric acid were added, the phases were separated and the aqueous phase concentrated in vacuo. After twice dissolving the residue in water and subsequent lyophilization, 980 mg of the title compound 50 were isolated as its hydrochloride as a mixture of diastereoisomers. Rt = 0.19 min (Method C). Detected mass: 88.35 (M+H<+>).

3-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclobutylamine (51)

To a suspension of 459 mg (11.5 mmol) of sodium hydride (60%) in 16 mL of dimethyl acetamide was added a solution of 333 mg (3.82 mmol) of 3-amino-cyclobutanol (50) in 8 ml of dimethyl acetamide. After stirring for 60 min at room temperature a solution of 1.00 g (3.48 mmol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11) in 16 ml of dimethyl acetamide was added and stirring was continued first at room temperature, then for 2 h at 50 <0>C until the reaction went to completion. The reaction was quenched by addition of water and the reaction mixture was extracted three times with a mixture of dichloromethane and 2-propanol (3:1). The combined organic layers were evaporated, water was added and the crude product was subjected to lyophilization to remove remainders of dimethyl acetamide. The obtained crude product was purified by silica gel chromatography to yield 377 mg of the title compound (51) as a mixture of diastereoisomers. Rt = 0.85 min (Method H). Detected mass: 355.1 (M+H<+>). The following two products were obtained by the same procedure described for the synthesis of 51 using 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11) and the corresponding (3-amino-cyclobutyl)-methanols.

Table 5

6-(3-Amino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (54)

A solution of 377 mg (1.06 mmol) of 3-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclobutylamine (51) in 8 mL of 2-propanol was treated with 8 mL of 2N aqueous hydrochloric acid and stirred until complete conversion. The reaction mixture was evaporated, twice lyophilized from water and recrystallized from 2-propanol. 195 mg of the title compound could be isolated as hydrochloride as unseparable mixture of diastereoisomers. Rt = 1.92 min (Method G). Detected mass: 265.1 (M+H<sup>+</sup>).

The pure *cis*- and *trans*-isomers can be accessed as hydrochlorides by the same procedure as described for the synthesis of 6-(3-amino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (54) using the corresponding *cis*- or *trans*-isomer of 3-amino-cyclobutanol (50) respectively, *c/s*-Isomer (54a): Rt = 1.85 min (Method I). Detected mass: 265.1 (M+H<sup>+</sup>); *trans*-isomer (54b): Rt = 1.90 min (Method I). Detected mass: 265.1 (M+H<sup>+</sup>).

*c/s*-6-(3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (55)

Starting from 756 mg (2.05 mmol) of *c/s*-6-(3-amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (52), 460 mg of *c/s*-6-(3-amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (55) could be obtained as the hydrochloride as described for compound 54. Rt = 1.91 min (Method I). Detected mass: 279.1 (M+H<sup>+</sup>). *trans*-6-(3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (56)

Starting from 778 mg (2.11 mmol) of *trans*-6-(3-amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (53), 353 mg of *trans*-6-(3-amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (56) could be obtained as the hydrochloride as described for compound 54. Rt = 1.87 min (Method I). Detected mass: 279.2 (M+H<sup>+</sup>).

*c/s*-5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctanol (57)

OH

21.4 g (312 mmol) of imidazole, 34.5 g (229 mmol) of *t*-butyldimethylsilyl chloride and 10 mg of DMAP were added to a solution of *c/s*-1,5-cyclooctanediol in 500 mL of THF. The reaction mixture was stirred for 2 h before quenching with water followed by extraction with ethyl acetate. The organic phase was washed with saturated sodium chloride solution and dried over magnesium sulfate. Filtration and evaporation under reduced pressure gave crude product which was purified by silica gel chromatography (n-heptane/ethyl acetate, 4:1) to give 26.0 g of the desired product as a colourless oil. Rt = 3.00 min (Method J). Detected mass: 259.2 (M+H<sup>+</sup>). [ $\Delta$ ]-*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxyJ-cyclooctanone (58)

A solution of 4.5 g (58 mmol) of dimethyl sulphoxide in 25 mL dichloromethane was added dropwise to a stirred solution of 3.7 g (29 mmol) of oxalyl chloride in 50 mL of dichloromethane at -78 <0>C. The solution was stirred for 30 minutes at -78 [deg.]C and then 5.0 g (19.3 mmol) of *c/s*-5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctanol (57) in 30 mL of dichloromethane was added dropwise keeping the temperature at -78 <0>C. After stirring for 30 minutes, 9.8 g (97 mmol) of triethylamine was added dropwise and the temperature allowed to warm to -30 <0>C. Further 50 mL of dichloromethane were added and the solution stirred for 1 h at -30 <0>C. With stirring 300 mL of a saturated ammonium chloride solution were added portionwise and then the organic layer was separated. After washing with further ammonium chloride solution, the organic phase was dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to give 5.0 g of the desired product as a yellow oil which was used without purification. Rt = 1.96 min (Method C). Detected mass: 257.3 (M+H<sup>+</sup>).

5-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctylamine (59)

11.0 g (38.6 mmol) of titanium isopropoxide were added to a solution of 5.0 g (19.3 mmol) of 5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctanone (58) in 48.3 mL (96.5 mmol) of a 2M solution of ammonia in ethanol and stirred for 6 hours. After addition of 1.1 g (29 mmol) of sodium borohydride the mixture was stirred at room temperature for 4 days. The reaction was quenched by addition of 50 mL of a 2M aqueous ammonia solution. A white precipitate was removed by filtration and washed with ethyl acetate. The filtrate was extracted with ethyl acetate and the combined organic layers dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to yield 4.5 g of 5-(*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctylamine (59) as a mixture of diastereomers as a yellow oil which was used without purification. Rt = 2.14 min (Method J). Detected mass: 258.2 (M+H<sup>+</sup>).

5-Amino-cyclooctanol (60)

35 mL of 2N aqueous hydrochloric acid were added to a solution of 3.5 g (13.6 mmol) of [ $\Delta$ ]-*tert*-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctylamine (59) in 35 mL 2-propanol and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. The isopropanol was removed under reduced pressure and the resulting aqueous solution washed with *t*-butylmethylether. 2.7 g of crude 5-amino-cyclooctanol (60) was obtained by freeze-drying the aqueous layer as a diastereomeric mixture as hydrochloride which was used without further purification. Rt = 0.18 min (Method C). Detected mass: 144.2 (M+H<sup>+</sup>).

5-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclooctylamine (61)

1.3 g of the title compound were synthesized starting from 0.8 g (2.78 mmol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11), 417 mg (14.4 mmol) of sodium hydride (60%), and 0.63 g (3.5 mmol) of 5-amino-cyclooctanol (60), following the protocol described for 3-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclobutylamine (51). Purification by silica gel chromatography (dichloromethane/methanol/aq. ammonia - 100:7:0.75) gave 0.35 g of the desired product as a mixture of diastereoisomers. Rt = 1.41 min (Method C). Detected mass: 413.1 (M+H<sup>+</sup>).

6-(5-Amino-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (62)

Starting from 0.22 g (0.54 mmol) of 5-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclooctylamine (61), 124 mg of 6-(5-amino-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (62) could be obtained as the hydrochloride using the method described for the preparation of compound 54. Rt = 1.85 min (Method I). Detected mass: 321.1 (M+H<sup>+</sup>).

1-Allyl-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctylamine (63)

To a solution of 1.5 g (5.85 mmol) of 5-(tert-butyl-dimethyl-silyloxy)cyclooctanone in 8.4 mL (58.5 mmol) of 7N ammonia in methanol, previously stirred for 15 min at room temperature, were added dropwise 1.7 mL (9.36 mmol) of 2-allyl-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolane. The reaction mixture was stirred for 18 h at room temperature. The volatiles were removed in vacuo and the residue redissolved in 100 mL of diethyl ether. Then, 100 mL of 1 N aqueous HCl were added dropwise and the resultant biphasic mixture was stirred for 30 min. The layers were separated, the aqueous layer was washed with diethyl ether and the pH adjusted to pH9 by the addition of sodium hydroxide. The suspension was then extracted with a 3:1 mixture of dichloromethane and 2-propanol and the combined organic extracts were concentrated in vacuo to afford 0.89 g of the title compound as mixture of diastereomers. Rt = 0.44 min, 0.49 min (Method C). Detected mass: 184.3 (M+H<sup>+</sup>).

[delta]-Amino-S-propyl-cyclooctanol (64)

A solution of 895 mg (4.88 mmol) of 1-allyl-5-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-cyclooctylamine (63) in 15 mL of methanol was treated with 52 mg of 10% palladium on activated carbon and the mixture was stirred overnight under a hydrogen atmosphere (1 atm) at room temperature. The catalyst was removed by filtration, and the filtrate was evaporated in vacuo to give 0.794 g of the title compound (64). Rt = 0.56 min, 0.62 min (Method C). Detected mass: 186.3 (M+H<sup>+</sup>).

5-(1-Benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-propyl-cyclooctylamine (65)

572 mg of the title compound as a mixture of diastereomers were synthesized starting from 1.11 g (3.86 mmol) of 1-benzyloxy-7-chloro-6-fluoro-isoquinoline (11), 514 mg (12.9 mmol) of sodium hydride (60%), and 794 mg (4.29 mmol) of 5-amino-5-propyl-cyclooctanol (64), following the protocol described for 3-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclobutylamine (51). Rt = 1.52 min, 1.56 min (Method C). Detected mass: 453.3 (M+H<sup>+</sup>).

6-(c/s-5-Amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one and 6-(trans-5-amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one (66/67)

Starting from 396 mg (0.87 mmol) of 5-(1-benzyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-propyl-cyclooctylamine (65), 6-(5-amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one could be obtained as the hydrochloride using the method described for the preparation of compound 54. 182 mg and 86 mg of the pure diastereomers 66 and 67, respectively, were obtained by separation of the mixture via preparative HPLC and lyophilization of the residues from 2N HCl and water. Stereoisomer 1 (66): Rt = 2.31 min (Method I). Detected mass: 363.2 (M+H<sup>+</sup>), 346.2 (M-NH<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>). Stereoisomer 2 (67): Rt = 2.52 min (Method G). Detected mass: 363.2 (M+H<sup>+</sup>), 346.2 (M-NH<sub>3</sub>+H<sup>+</sup>). Relative stereochemistry of the two derivatives was assigned arbitrarily. The following products were obtained as their hydrochlorides by the general procedure for the reductive amination reaction described for the synthesis of compounds 15-22 using the corresponding isoquinolinones and aldehydes or ketones. (Table 6)

ExamStarting Aldehyde Product Chemical Name [M+H<sup>+</sup>] Rt/ Method ple compound / ketone [min]

73 54a Benz- 7-Chloro-6-(3-c/s- 445.1 2.72 aldehyde dibenzylamino- cyclobutoxy)-2H- isoquinolin-1-one

74 54b Benz- 7-Chloro-6-(3-fra[pi]s- 445.1 2.88 00 aldehyde dibenzylamino- cyclobutoxy)-2H- isoquinolin-1-one

Determination of Rho kinase inhibition

To measure Rho-kinase inhibition, IC50 values were determined according to the following protocol:

Active human recombinant ROCK II (N-terminal His6-tagged recombinant human ROCK-II residues 11-552) was purchased from Upstate Ltd., Dundee, UK. The peptide substrate, Fluorescein-AKRRRLSSLRA-COOH, was obtained from JPT Peptide Technologies, Berlin, Germany. Adenosine-[delta]-triphosphate (ATP), bovine serum albumine (BSA), dimethylsulphoxide (DMSO), 4-(2-hydroxyethyl)piperazine-1-ethanesulfonic acid (Hepes), Brij-35 and dithiothreitol (DTT) were purchased from Sigma-Aldrich, Munich, Germany. Tris(hydroxymethyl)-aminomethane (Tris), magnesium chloride, NaOH, 1 M HCl and EDTA were obtained from Merck Biosciences, Darmstadt, Germany. "Complete" protease inhibitor was from Roche Diagnostics, Mannheim, Germany.

Test compounds were diluted to the appropriate concentrations in buffer 1 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT, 0.02 % (w/v) BSA and 3 % DMSO). The ROCK II enzyme was diluted to a concentration of 100 ng/ml in buffer 2 (25 mM Tris-HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl<sub>2</sub>, 2 mM DTT and 0.02 % (w/v) BSA). The peptide substrate and ATP were diluted to concentrations of 3 [μM] and 120 [μM], respectively, in the buffer 2. 2 [μl] of the compound solution were mixed with 2 [μl] of the diluted enzyme in a 384-well small volume microtiter plate (Greiner, Bio-One, Frickenhausen, Germany), and the kinase reaction was initiated by addition of 2 [μl] of the solution containing peptide substrate and ATP. After 60 min incubation at 32 °C, the reaction was stopped by addition of 20 [μl] of a solution containing 100 mM Hepes-NaOH, pH

7.4, 0.015 % (v/v) Brij-35, 45 mM EDTA and 0.227 % chip coating reagent 1 (Caliper Lifescience Inc, Hopkinton, MA). Phosphorylation of the substrate peptide was then detected on a Caliper 3000 instrument essentially as described by Pommereau et al. (J. Biomol. Screening 2004, 9(5), 409-416). Separation conditions were as follows: Pressure -1.3 psi, upstream voltage -1562 V, downstream voltage -500 V, sample sip time 200 ms. Positive controls (buffer 1 instead of compound) and negative controls (buffer 1 instead of compound and buffer 2 instead of ROCK II) were run in parallel on each plate. The following products/compounds were tested in said assay by using the respective form (salt or free base) obtained as in the examples described above and the following activities were measured.

The given activity is denoted as the negative decadal logarithm of the IC50 (PIC50) as follows:

+:  $\text{pIC}_{50} < 3.0$

++:  $3.0 < \text{PIC}_{50} < 4.0$

+++:  $4.0 < \text{PIC}_{50} < 5.0$

++++:  $5.0 < \text{PIC}_{50} < 6.0$

+++++:  $6.0 \leq \text{PIC}_{50}$

Last updated: 04.04.2011 Worldwide Database 5.7.20: 93p

Claims: JP 2010514716 (T)



E SUBSTITUTED ISOQUINOLONE DERIVATIVES  
**Espacenet**

Claims not available for JP 2010514716 (T)

Claims of corresponding document: WO 2008077551 (A1)

[Translate this text](#) [Claims tree](#)

The EPO does not accept any responsibility for the accuracy of data and information originating from other authorities than the EPO; in particular, the EPO does not guarantee that they are complete, up-to-date or fit for specific purposes.

# Claims

1. A compound of the formula (I)

or of the formula (I<')>

wherein

R2 is H, halogen or (C-i-Co)alkyl;

R3 is H1 halogen, (Ci-C6)alkyl,

(C--C6)alkylene-R\

OH, O-R", NH2, NHR", NR"R" or NH-C(O)-R",

R4 is

H, halogen, hydroxy, CN, (C1-C6)alkyl

R', (C--C6)alkylene-R';

R5 is H, halogen,

CN,

NO2,

(C1-C6)alkyl (C2-C6)alkenyl,

R',

(C1-C6)alkylene-(C6-C1)aryl,

(C^C[beta]JalRenylen-tC[beta]C-ioJaryl, (C1-C6)alkylene-(C5-C1o)heterocyclyl, CH(OH)-(C1-C6)alkyl NH2, NH-R<1>, NH-SO2H,

NH-SO2-(C1-C6)alkyl, NH-SO2-R', NH-CPMC(C1-C6)alkyl NH-C(O)-R', C(O)JNK(C1-C6)alkyl, C(O)OH, or C(O)O-(C1-C6)alkyl;

RQ and Rg' are independently of each other H, R', (C1-C8W,

(Ci-Ce)alkylene-R<1>,

(Ci-C6)alkylene-O-(C--C6)alkyl, (Ci-C6)alkylene-O-R', (Ci-C6)alkylene-CH[R']2, (C1-C6)alkylene-C(O)-R',

(C1-C6)alkylene-C(O)NH2, (C1-C6)alkylene-C(O)NH-R\ (C1-C6)alkylene-C(O)NH-(C1-C[beta]Jalkyl, (C1-C6)alkylene C

(O)m(C1-C6)alkyl]2, (C-i-Ce)alkylene-C(O)JNR'fc;

(C1-C6)alkylene-C(O)O-(C1-C6)alkyl, C^O-tC^C[beta]Jalkyl,

C(O)OR' C^XC-i-CeJalkyl, C(O)R',

C(O)NH-(C1-C6)alkyl,

C(O)NHR', C^NKC^CeJalkylJR'

CCOJNKCi-C[beta]Jalkylb, C(O)-(Ci-C6)alkylene-R\ C(O)O(Ci-C6)alkylene-R\ or

Ro and RQ, together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C10) heterocycl group;

R7 is

H, halogen, CN, NO2,

(Ci-Ce)alkyl,

O-(C--C6)alkyl,

(C2-C6)alkenyl,

R', (C--C6)alkylene-(C6-Cio)aryl,

(Ci-C6)alkylene-R', CH(OH)-(C1-C6)alkyl, NH2, NH-R', NH-SO2H,

NH-SO2-(Ci-C6)alkyl, NH-SO2-R', SO2-NH2, SO2-NHR', NH-C(O)-(Ci-C6)alkyl,

NH-C(O)-R', C(O)N[(Ci-C6)alkyl]2,

C(O)OH, or C(O)O-(Ci-C6)alkyl; Rg is H, halogen or (Ci-Co)alkyl;

n is 1, 2, 3 or 4; m is 1, 2, 3, 4 or 5; and

L is O or O-(C--C6)alkylene;

wherein R<1> is (C3-C8)cycloalkyl,

(C5-C-1 o)heterocyclyl, (C6-Cio)aryl; and

R" is (C3-C8)cycloalkyl,

(C5-C-1 o)heterocyclyl, (C6-C10)aryl,

(C1-C6)alkyl, (Ci-C6)alkylene-R', (C1-C6)alkylene-O-(C1-C6)alkyl,

(C--C6)alkylene-O-R\ or

(Ci-C6)alkylene-NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub>; and wherein R<sub>x</sub> and R<sub>y</sub> are independently of each other

(C1-C6)alkyl (C5-C-o)heterocyclyl,

(C6-C1)aryl,

21. A compound according to one of claims 1 to 20, wherein R7 is H, fluoro, chloro, bromo, methyl, ethyl, methoxy, phenyl, nitrile, cyclopropyl, thienyl or vinyl.





C(O)(C1 -CgJalkylene^Cs-C-i oJheterocyclyl; or Rg and Rg', together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C6)heterocyclyl group, which is unsubstituted or substituted one to three times by (C<-C4)alkyl or C(O)O(C1 -C4)alkyl; wherein a (C--Cg)alkyl or (C-1-C4) alkyl residue is unsubstituted or substituted one to three times by halogen.

37. A compound according to any of claims 1 to 36, wherein Rg is H, (C--Cg)alkyl and Rg' is H, (C--Cg)alkyl or (C3-C8) cycloalkyl.

38. A compound according to any of claims 1 to 37, wherein Rg is H and Rg' is H, (C-[iota]-Cg)alkyl or (C3-C8)cycloalkyl.

39. A compound according to any of claims 1 to 38, wherein R6 and R6' are H.

40. A compound according to one of claims 1 to 39, wherein m is 3 and L is attached to the 3-position or to the 4-position of the amino cyclohexane ring.

41. A compound according to one of claims 1 to 40, wherein m is 3 and L is attached to the 4-position of the amino cyclohexane ring.

42. A compound according to one of claims 1 to 41, wherein L is O-methylene, O- ethylene or O.

43. A compound according to one of claims 1 to 42, wherein L is O.

44. A compound according to claim 1, wherein  
R2 is hydrogen, halogen, or (C<-C6)alkyl;  
R3 is H, halogen, (C-i-C^alkylene-R<1>, O-R" or NHR";  
R4 is H, halogen or (Ci-C[beta]Jalkyl;  
R5 is H, (Ci-C6)alkyl, halogen, CN, (C2-C6)alkenyl, (C6-C10)aryl, NH-(C6-Ci o)aryl, (C--C6)alkylene-(C6-C-io)aryl, (C5-C1 rj) heterocyclyl or (C--C6)alkylene-(C5-Cio)heterocyclyl;  
R6 and R6' are independently of each other H, R', (C-i-C[beta]Jalkyl, (C--C6)alkylene-R1 (C-i-C^alkylene-O-fC-i-C^alkyl, (C-i-C^alkylene-O-R<1>, (C--C6)alkylene-CH[R']2, (C1- C6)alkylene-C(O)NH2, (C--C6)alkylene-C(O)NH-R', (C-i-C^alkylene-C^NKC-i- C4)alkyl]2, (Ci-C6)alkylene-C(O)N[R']2, C(O)O-(C1 -C6)alkyl, C(O)(C1 -C6)alkyl, C(O)(C3-C8)cycloalkyl, C(O)(C5-C1 n)heterocyclyl, C^NH-iC-i-C^alkyl, C(O)N[(C--C6)alkyl]2, C(O)(C -C6)alkylene-C3-C8) cycloalkyl, C(O)(Ci -C6)alkylene-(C5-C-o)heterocyclyl, C(O)(Ci -C6)alkylene-(C6-Cio)aryl, or RQ and RQ<1>, together with the N-atom to which they are attached, form a (C5-C6)heterocyclyl group;  
R7 is H, halogen, CN, (Ci-C6)alkyl, O-(Ci-C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl or R';  
R[beta] is H, halogen or (Ci-C[beta])alkyl;  
m is 2, 3 or 4  
n is 1, 2 or 3, and  
L is O, O-methylene or O-ethylene.

45. A compound according to claim 1, wherein  
R2 is H or (Ci-C4)alkyl;  
R3 is H, halogen or NHR", wherein R" is defined as above;  
R4 is H, halogen or (Ci-C4)alkyl;  
R5 is H, (Ci-C6)alkyl, halogen, (C2-C4)alkenyl, (C6-Cio)aryl, (Ci-Ce)alkylene-(C6- Cio)aryl or (C5-Cio)heterocyclyl;  
RQ and RQ are independently of each other H, (C3-C8)cycloalkyl, (Ci-Cs)alkyl, (Ci- C6)alkylene-O-(Ci-C6)alkyl, (Ci-C3)alkylene-R', C(O)(Ci -C[beta]Jalkyl, C(O)(C3- C8)cycloalkyl, C(O)(C5-C6)heterocyclyl, C(O)(Ci -C6)alkylene-(C3-C8)cycloalkyl, C(O)(Ci-C6)alkylene-(C5-C6)heterocyclyl or C(O)(Ci -C6)alkylene-(C6-Cio)aryl; R7 is H1 halogen, CN, (Ci-C6)alkyl, O(C--C6)alkyl, (C2-C6)alkenyl or R';  
R8 is H, halogen or (C--C6)alkyl;  
m is 2, 3 or 4  
n is 1, 2 or 3; and  
L is O.

46. A compound according to claim 1, wherein  
R2 is H, (C<-C4)alkyl;  
R3 is H, NH-(C5-Ce)heteroaryl or NH-phenyl; R4 is H, halogen or (C--C4)alkyl;  
R5 is H, (C--C4)alkyl, halogen, (C--C4)alkenyl, (C6-C-n)aryl, (Ci-C2)alkyl- (C6-Cio)aryl or (Cs-C6)heteroaryl;  
Re is H, (C3-C6)cycloalkyl or (C--C4)alkyl;  
R6' is H, (C3-C8)cycloalkyl, (Ci-C[beta]Jalkyl, (C1-C3)alkylene-R<1>; C(O)O-(C1 -C[beta]Jalkyl, C(O)(C--C6)alkyl, C(O)(C3- C6)cycloalkyl, C(O)(C5-C6)heterocyclyl, C(O)(Ci-C3)alkylene-(C3-C6)cycloalkyl, C(O)(Ci-C3)alkylene-(C5-C6)heterocyclyl, or C(O)(Ci-C3)alkylene-phenyl;  
R7 is H, halogen, CN, (Ci-C4)alkyl, O(C--C4)alkyl, (Ci-C4)alkenyl, phenyl, cyclopropyl, (C5-C6)heteroaryl; Rs is H, halogen or (C--C4)alkyl;  
m is 3  
n is 1; and  
L is O.

47. A compound according to claim 1 independently selected from the group of 1-[4-(7-Chloro-1 -oxo-1, 2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-cyclohexyl]-piperidine-4- carboxylic acid amide,

7-Chloro-6-(4-piperidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one,

7-Chloro-6-(4-morpholin-4-yl-cyclohexyloxy)-2H-soquinolin-1-one,

7-Chloro-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, 7-Chloro-6-[4-(4-methyl-piperazin-1 -yl)-cyclohexyloxy]-2H-isoquinolin-1 -one,

[4-(7-Chloro-1 -oxo-1, 2-d i hyd ro-isoq u i nol i n-6-y loxy)-c/s-cyclohexylam i no]-acetic acid ethyl ester,

[4-(7-Chloro-1 -oxo-1, 2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-c/s-cyclohexylamino]-acetic acid,

7-Methyl-6-(4-pyrrolidin-1-yl-cyclohexyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, N-[4-(7-Methyl-1 -oxo-1 ^-dihydro-isoquinolin-(theta)-yloxyJ -fra[pi]s-cyclohexylJ-S-piperidin^ -yl-propionamide,

N-[4-(7-Methyl-1 -oxo-1, 2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-frans-cyclohexyl]-2-piperidin-4- yl-acetamide,

N-[4-(7-Chloro-1 -oxo-1, 2-dihydro-isoquinolin-6-yloxy)-c/s-cyclohexyl]-3-piperidin-4-yl- propionamide,

N-[4-(7-Chloro-1 -oxo-1 ^-dihydro-isoquinolin-[beta]-yloxyJ-c/s-cyclohexylI-[Sigma]-piperidin^ -yl- acetamide,

6-((1S,3S)-3-Amino-cyclopentyloxy)-2H-isoquinolin-1-one,

6-((1S,3S)-3-Amino-cyclopentyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-((1S,3R)-3-Amino-cyclopentyloxy)-2H-isoquinolin-1-one,

6-((1S,3R)-3-Amino-cyclopentyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one,

6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-7-methyl-2H-isoquinolin-1-one, or

7-Chloro-6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, or their stereoisomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

48. A compound according to claim 1 independently selected from the group of 6-(c/s-4-Amino-cycloheptyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, [delta]-<sup>Δ</sup>-Amino-cyclobutoxy<sup>Δ</sup>-chloro<sup>Δ</sup>H-isoquinolin-1-one, c/s-6-(3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, trans-6-(3-Amino-cyclobutylmethoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-(5-Amino-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 5-(1-Benzoyloxy-7-chloro-isoquinolin-6-yloxy)-1-propyl-cyclooctylamine, 6-(5-Amino-5-propyl-cyclooctyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-(5-Benzyl-amino-5-propyl-cyclo-octyloxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 7-Chloro-6-(5-ethylamino-5-propyl-cyclooctyloxy)-2H-isoquinolin-1-one, 7-Chloro-6-(c/s-3-isopropylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one, 6-(3-c/s-Benzylamino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 6-(3-trans-Benzylamino-cyclobutoxy)-7-chloro-2H-isoquinolin-1-one, 7-Chloro-6-(3-c/s-dibenzylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one, 7-Chloro-6-(3-trans-dibenzylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one or 7-Chloro-6-(3-trans-diethylamino-cyclobutoxy)-2H-isoquinolin-1-one, or their stereoisomeric forms and/or their pharmaceutically acceptable salts.

49. Use of at least one compound of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salt as claimed in one of claims 1 to 48 for producing a medicament.

50. Use of at least one compound of the formula (I) and/or their pharmaceutically acceptable salt as claimed in one of claims 1 to 48 for producing a medicament for the treatment and/or prevention of hypertension, pulmonary hypertension, ocular hypertension, retinopathy, glaucoma, peripheral circulatory disorder, peripheral arterial occlusive disease (PAOD), coronary heart disease, angina pectoris, heart hypertrophy, heart failure, ischemic diseases, ischemic organ failure (end organ damage), fibroid lung, fibroid liver, liver failure, nephropathy, renal failure, fibroid kidney, renal glomerulosclerosis, organ hypertrophy, asthma, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), adult respiratory distress syndrome, thrombotic disorders, stroke, cerebral vasospasm, cerebral ischemia, pain, neuronal degeneration, spinal cord injury, Alzheimer's disease, premature birth, erectile dysfunction, endocrine dysfunctions, arteriosclerosis, prostatic hypertrophy, diabetes and complications of diabetes, metabolic syndrome, blood vessel restenosis, atherosclerosis, inflammation, autoimmune diseases, AIDS, osteopathy, infection of digestive tracts with bacteria, sepsis or cancer development and progression.

51. A medicament comprising an effective amount of at least one compound as claimed in any of claims 1 to 48 and/or a pharmacologically acceptable salt thereof, pharmaceutically tolerated excipients and carriers and, where appropriate, further additives and/or other active ingredients.

Last updated: 04/04 2011 Worldwide Database 5.7.20: 93p

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2010-514716

(P2010-514716A)

(43) 公表日 平成22年5月6日(2010.5.6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 217/24 (2006.01)	C O 7 D 217/24	4 C O 3 4
C O 7 D 401/12 (2006.01)	C O 7 D 401/12 C S P	4 C O 6 3
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 K 31/4725	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 83 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-543372 (P2009-543372)  
 (86) (22) 出願日 平成19年12月19日 (2007.12.19)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年8月21日 (2009.8.21)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2007/011164  
 (87) 国際公開番号 W02008/077551  
 (87) 国際公開日 平成20年7月3日 (2008.7.3)  
 (31) 優先権主張番号 06026899.2  
 (32) 優先日 平成18年12月27日 (2006.12.27)  
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 399050909  
 サノフィー・アベンティス  
 フランス75013パリ、アヴニュ・ドゥ  
 ・フランス 174番  
 (74) 代理人 100127926  
 弁理士 結田 純次  
 (74) 代理人 100105290  
 弁理士 三輪 昭次  
 (74) 代理人 100140132  
 弁理士 竹林 則幸  
 (74) 代理人 100091731  
 弁理士 高木 千嘉

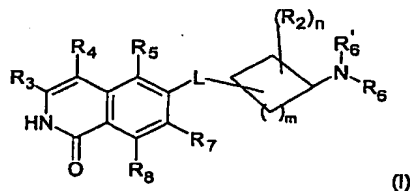
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 シクロアルキルアミン置換イソキノロン誘導体

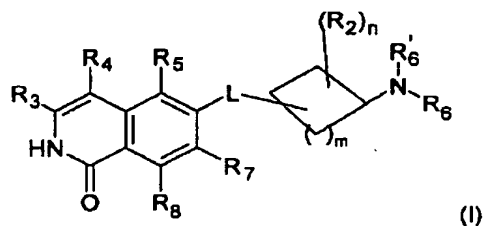
## (57) 【要約】

本発明は、R h oキナーゼ及び／又はミオシン軽鎖ホスファターゼのR h oキナーゼ媒介リン酸化に関連する疾患の治療及び／又は予防に対して有用な、式 (I) の6-置換イソキノロン誘導体、及びそのような化合物を含有する組成物に関する。

【化1】



(I)



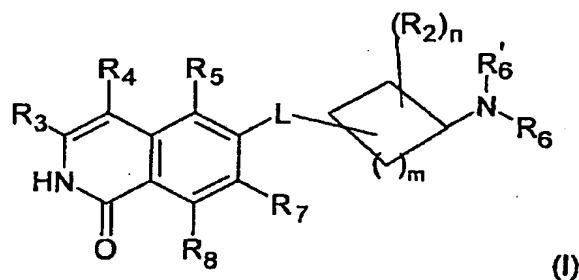
(II)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】

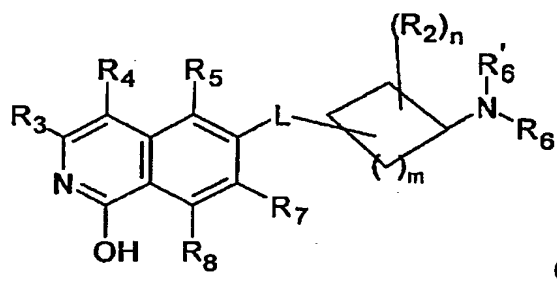


(I)

10

又は、式 (I') :

【化 2】



(I')

20

〔式中、

R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり；

R<sub>3</sub>は、

H；

ハロゲン；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R'；

OH；

O - R'；

NH<sub>2</sub>；

NHR'；

NR'R'；又は

NH - C(O) - R'；

であり；

R<sub>4</sub>は、

H；

ハロゲン；

ヒドロキシ；

CN；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；

R'；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R'；

であり；

R<sub>5</sub>は、

H；

30

40

50

ハロゲン；

CN；

NO<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル；

R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニレンー (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環；

CH(OH) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

NH<sub>2</sub>；

NH-R'；

NH-SO<sub>2</sub>H；

NH-SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

NH-SO<sub>2</sub> - R'；

NH-C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

NH-C(O) - R'；

C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>；

C(O)OH； 又は

C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

10

20

であり；

R<sub>6</sub>及びR<sub>6</sub>'は、互いに独立に、

H；

R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) アルキル；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー O - R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー CH[R']<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O) - R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)NH<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)NH-R'；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)NH - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)N[R']<sub>2</sub>；

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

C(O)OR'；

C(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

C(O)R'；

C(O)NH - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；

C(O)NHR'；

C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]R'；

C(O)N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>；

C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー R'；

C(O)O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレンー R'；

30

40

であり；又は

R<sub>6</sub>及びR<sub>6</sub>'は、それらが結合しているN原子と一緒に、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>)ヘテロ環基を形成し；

R<sub>7</sub>は、

50

H ;

ハロゲン ;

CN ;

NO<sub>2</sub> ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル ;

R' ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R' ;

CH(OH) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

NH<sub>2</sub> ;

NH - R' ;

NH - SO<sub>2</sub>H ;

NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

NH - SO<sub>2</sub> - R' ;

SO<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> ;

SO<sub>2</sub> - NHR' ;

NH - C(O) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

NH - C(O) - R' ;

C(O)N[(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub> ;

C(O)OH ; 又は

C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

であり ;

R<sub>g</sub> は、H、ハロゲン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり ;

n は、1、2、3 又は 4 であり ;

m は、1、2、3、4 又は 5 であり ; そして

L は、O 又は O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレンであり ;

ここで、

R' は、

(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール ;

であり ; そして

R' ' は、

(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R' ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - O - R' ; 又は

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - NR<sub>x</sub>R<sub>y</sub> ;

であり ; そして、

ここで、R<sub>x</sub> 及び R<sub>y</sub> は、互いに独立に、

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール ;

10

20

30

40

50

( $C_1-C_4$ ) アルキレン-NH ( $C_1-C_6$ ) アルキル;  
 ( $C_1-C_4$ ) アルキレン-N [( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>;  
 ( $C_1-C_4$ ) アルキレン-N [( $C_6-C_{10}$ ) アリール]<sub>2</sub>; 又は  
 ( $C_1-C_4$ ) アルキレン-N [( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環]<sub>2</sub>;

であり;

ここで、残基  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_6'$ 、 $R_7$  及び  $R_8$  における、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは、場合により、1 回又はそれ以上 OH、OCH<sub>3</sub>、COOH、COOCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub> 又は CON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> により置換されても良く;

ここで、残基  $R_2 \sim R_8$  における、アルキル又はアルキレンは、場合により、1 回又はそれ以上ハロゲンで置換されても良く;

10

ここで、残基  $R_3 \sim R_8$  における、( $C_6-C_{10}$ ) アリール及び ( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環は、無置換、又はハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、C(O)-( $C_1-C_6$ ) アルキル、C(O)-( $C_1-C_6$ ) アリール、COOH、COO( $C_1-C_6$ ) アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH( $C_1-C_6$ ) アルキル、CON[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル、( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-OH、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-NH<sub>2</sub>、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-NH( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-N[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、( $C_2-C_6$ ) アルケニル、( $C_2-C_6$ ) アルキニル、O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、O-C(O)-( $C_1-C_6$ ) アルキル、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH( $C_1-C_6$ ) アルキル、SO<sub>2</sub>N[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、S-( $C_1-C_6$ ) アルキル; SO-( $C_1-C_6$ ) アルキル、SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ ) アルキル、SO<sub>2</sub>-N=CH-N[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH-( $C_1-C_6$ ) アルキル、N[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、NH-C(O)-( $C_1-C_6$ ) アルキル、NH-C(O)O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-( $C_1-C_6$ ) アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-( $C_6-C_{10}$ ) アリール、NH-SO<sub>2</sub>-( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、N( $C_1-C_6$ ) アルキル-C(O)-( $C_1-C_6$ ) アルキル、N( $C_1-C_6$ ) アルキル-C(O)O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、N( $C_1-C_6$ ) アルキル-C(O)-NH-( $C_1-C_6$ ) アルキル]、( $C_6-C_{10}$ ) アリール、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-( $C_6-C_{10}$ ) アリール、O-( $C_6-C_{10}$ ) アリール、O-( $C_1-C_6$ ) アルキレン-( $C_6-C_{10}$ ) アリール、( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、O-( $C_1-C_6$ ) アルキレン-( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環から独立に選択される好適な基により、1 回又はそれ以上置換され;

20

30

ここで、( $C_6-C_{10}$ ) アリール又は ( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環は、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_1-C_6$ ) アルキル、NH<sub>2</sub>、NH( $C_1-C_6$ ) アルキル、N[( $C_1-C_6$ ) アルキル]<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COOH、C(O)O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、CONH<sub>2</sub>、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-O-( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_1-C_6$ ) アルキレン-O-( $C_6-C_{10}$ ) アリール又は O-( $C_1-C_6$ ) アルキレン-( $C_6-C_{10}$ ) アリールから独立して選択される基により、1~3 回置換されても良く;

又はここで、( $C_6-C_{10}$ ) アリールは、隣接して、O-( $C_1-C_4$ ) アルキレン-O 基で置換され、それにより、酸素原子が結合している炭素原子と一緒に、5~8 員環を形成し;

40

そしてここで、( $C_6-C_{10}$ ) アリール及び ( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環基のアリール又はヘテロ環の置換基は、更に、アリール又はヘテロ環を含む基では置換されなくてもよく;

そしてここで、

$m$  が 3 の場合、 $R_6$  は、H、( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環又は ( $C_6-C_{10}$ ) アリールではなく; そしてここで、 $m$  が 3 で、 $R_6$  が、

( $C_1-C_8$ ) アルキル;  
 ( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル;  
 ( $C_1-C_6$ ) アルキレン- $R'$ ;  
 ( $C_1-C_6$ ) アルキレン-O-( $C_1-C_6$ ) アルキル;

50



$(C_1 - C_6)$  アルキレン- $O-R'$  ;  
 $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $CH[R']_2$  ;  
 $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $C(O)-R'$  ;  
 $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $C(O)NH_2$  ;  
 $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $C(O)NH-R'$  ; 又は  
 $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $C(O)N[R']_2$  ;

から選択される残基の場合、上記残基における、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは、1回又はそれ以上、好ましくは1~3回、 $OH$ 、 $OCH_3$ 、 $COOH$ 、 $COOCH_3$ 、 $NH_2$ 、 $NHCH_3$ 、 $N(CH_3)_2$ 、 $CONHCH_3$ 又は $CON(CH_3)_2$ により置換される]

10

の化合物、又はそれらの立体異性体及び／又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

$R_3$ がH、ハロゲン、 $(C_1 - C_4)$  アルキレン- $R'$ 、 $O-R''$ 又は $NHR''$ である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

$R_3$ がH又は $NHR''$ である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

$R_3$ がH； $NH-(C_5 - C_6)$  ヘテロ環又は $NH$ -フェニルである、請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

$R_3$ がHである、請求項1~4のいずれか1項に記載の化合物。

20

【請求項6】

$R_8$ がH、ハロゲン又は $(C_1 - C_4)$  アルキルである、請求項1~5のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項7】

$R_8$ がH、Cl、F、メチル又はエチルである、請求項1~6のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

$R_8$ がHである、請求項1~7のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

$R_4$ がH、ハロゲン又は $(C_1 - C_6)$  アルキルである、請求項1~8のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項10】

$R_4$ がH、ハロゲン又は $(C_1 - C_4)$  アルキルである、請求項1~9のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項11】

$R_4$ がHである、請求項1~10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

$R_5$ がH、ハロゲン、CN、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $R'$ 、 $NH-(C_6 - C_{10})$  アリール又は $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $R'$ である、請求項1~11のいずれか1項に記載の化合物。

40

【請求項13】

$R_5$ がH、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $R'$ 、 $NH-(C_6 - C_{10})$  アリール又は $(C_1 - C_6)$  アルキレン- $R'$ である、請求項1~12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

$R_5$ がH、ハロゲン、 $(C_1 - C_6)$  アルキル、 $(C_2 - C_6)$  アルケニル、 $(C_6 - C_{10})$  アリール、 $NH-(C_6 - C_{10})$  アリール、 $(C_1 - C_2)$  アルキル- $(C_6 - C_{10})$  アリール又は $(C_5 - C_{10})$  ヘテロアリールである、請求項1~13のいずれか1項に記載の化合物。

50

## 【請求項 15】

$R_5$  が H、ハロゲン、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール又は  $(C_5-C_{10})$  ヘテロアリールである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 16】

$R_5$  が H、ハロゲン、メチル、エチル、ビニル、フェニル、チエニル又はピリジルである、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 17】

$R_5$  が H、ハロゲン、メチル又はエチルである、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 18】

$R_5$  が H である、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 19】

$R_7$  が H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $R'$  又は  $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキルである、請求項 1～18 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 20】

$R_7$  が H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_4)$  アルキル、 $O-(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルケニル、フェニル、シクロプロピル又は  $(C_5-C_6)$  ヘテロアリールである、請求項 1～19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 21】

$R_7$  が H、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル、エチル、メトキシ、フェニル、ニトリル、シクロプロピル、チエニル又はビニルである、請求項 1～20 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 22】

$R_7$  が H、フルオロ、クロロ、ブロモ、メチル又はメトキシである、請求項 1～21 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R_7$  が H である、請求項 1～22 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 24】

$m$  が 2、3 又は 4 である、請求項 1～23 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 25】

$m$  が 3 である、請求項 1～24 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 26】

$R_2$  が H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルである、請求項 1～25 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 27】

$R_2$  が H 又は  $(C_1-C_2)$  アルキルである、請求項 1～26 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 28】

$R_2$  が H、メチル又はエチルである、請求項 1～27 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 29】

$n$  が 1、2 又は 3 である、請求項 1～28 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 30】

$n$  が 1 又は 2 である、請求項 1～29 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 31】

$n$  が 1 である、請求項 1～30 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 32】

請求項 1～31 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R_6$  及び  $R_6'$  は互いに独立に、

10

20

30

40

50

H ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

R' ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン-C (O) - (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン-C (O) - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) N [ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ]<sub>2</sub> ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) NH- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) R' ;

C (O) NH- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) N [ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ]<sub>2</sub> ; 又は

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-R' ;

であり ; 又は、

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環基を形成する ;

化合物。

【請求項 3 3】

請求項 1 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は互いに独立に、

H ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) N [ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ]<sub>2</sub> ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) NH- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) O- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

C (O) NH- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ;

C (O) N [ (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル ]<sub>2</sub> ;

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル ;

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン- (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環 ;

C (O) (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン- (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール ;

であり ; 又は、

R<sub>6</sub> 及び R<sub>6</sub>' は、それらが結合した N 原子と一緒になって、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環基を形成する ;

化合物。

【請求項 3 4】

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 3 3 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R_6$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_3-C_8)$  シクロアルキル又は  $(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_3-C_6)$  シクロアルキルであり；そして

$R_6'$  は、

H；

$(C_1-C_6)$  アルキル；

$(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

$(C_5-C_{10})$  アリール；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール；

$(C_1-C_6)$  アルキレン-O- $(C_1-C_6)$  アルキル；

$(C_1-C_6)$  アルキレン-C(O)NH- $(C_1-C_6)$  アルキル；

$(C_1-C_6)$  アルキレン-C(O)N[ $(C_1-C_6)$  アルキル]<sub>2</sub>；

$(C_1-C_6)$  アルキレン-C(O)O- $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O)O- $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O) $(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

C(O)NH- $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O)N[ $(C_1-C_6)$  アルキル]<sub>2</sub>；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール；

であり；又は

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、 $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環基を形成する；

化合物。

#### 【請求項 3 5】

請求項 1 ～ 3 4 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R_6$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキルであり；そして

$R_6'$  は、

H；

$(C_1-C_6)$  アルキル；

$(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_6-C_{10})$  アリール；

$(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

$(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール；

$(C_1-C_4)$  アルキレン-O- $(C_1-C_4)$  アルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン-C(O)N[ $(C_1-C_4)$  アルキル]<sub>2</sub>；

$(C_1-C_6)$  アルキレン-C(O)NH- $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

であり；又は

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にあって、 $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環基を形成する；

化合物。

#### 【請求項 3 6】

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 3 5 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R_6$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキルであり；そして

$R_6'$  は、

H；

$(C_1-C_6)$  アルキル；

$(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン-O- $(C_1-C_4)$  アルキル；

C(O) $(C_1-C_4)$  アルキル；

$(C_1-C_4)$  アルキレン-C(O)N $[(C_1-C_4)$  アルキル]<sub>2</sub>；

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、ここで、ヘテロ環は無置換、又は 1 回又はそれ以上  $(C_1-C_4)$  アルキル、O $(C_1-C_4)$  アルキル、ハロゲン若しくはフェニルから独立に選択される基で置換され；又は 1 回  $(C_5-C_6)$  ヘテロ環で置換され、ここでフェニル又は  $(C_5-C_6)$  ヘテロ環は、無置換、又は 1 ～ 3 回ハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルキル又は O $(C_1-C_4)$  アルキルから独立に選択される基で置換される；

10

$(C_1-C_4)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール、ここで、アリールは無置換、又は 1 回若しくはそれ以上ハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルキル、O- $(C_1-C_4)$  アルキル、C N、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>- $(C_1-C_4)$  アルキル、SO<sub>2</sub>-N=CH-N $[(C_1-C_4)$  アルキル]<sub>2</sub>、NH-CO- $(C_1-C_4)$  アルキル、CO-O- $(C_1-C_4)$  アルキルから独立に選択される基で置換され、又は無置換フェニル、無置換 O-フェニル若しくは無置換  $(C_5-C_6)$  ヘテロ環により 1 回置換される；

20

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキル；

C(O) $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環；

であり；又は、

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒に、 $(C_5-C_6)$  ヘテロ環基を形成し、それは無置換、又は 1 ～ 3 回  $(C_1-C_4)$  アルキル又は C(O)O $(C_1-C_4)$  アルキルで置換され；

ここで、

$(C_1-C_6)$  アルキル又は  $(C_1-C_4)$  アルキル残基は、無置換、又は 1 ～ 3 回ハロゲン残基で置換される；

30

化合物。

【請求項 3 7】

請求項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物であって、

$R_6$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキルであり；そして、

$R_6'$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル又は  $(C_3-C_8)$  シクロアルキルである；  
化合物。

【請求項 3 8】

$R_6$  が H であり、そして  $R_6'$  が H、 $(C_1-C_6)$  アルキル又は  $(C_3-C_8)$  シクロアルキルである、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 3 9】

40

$R_6$  及び  $R_6'$  が H である、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 0】

m が 3 であり、そして L がアミノシクロヘキサン環の 3-位又は 4-位に結合する、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 1】

m が 3 であり、そして L がアミノシクロヘキサン環の 4-位に結合する、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4 2】

L が O-メチレン、O-エチレン又は O である、請求項 1 ～ 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

## 【請求項 4 3】

L が O である、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

## 【請求項 4 4】

請求項 1 に記載の化合物であって、

$R_2$  は、水素、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$R_3$  は、H、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルキレン- $R'$ 、 $O-R''$  又は  $NHR''$  であり；

$R_4$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$R_5$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル、ハロゲン、CN、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール、 $NH-(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環又は  $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環であり；

10

$R_6$  及び  $R_6'$  は、互いに独立に、H、 $R'$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $O-R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $CH[R']_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)NH_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)NH-R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)N[(C_1-C_4)$  アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)N[R']_2$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)N[(C_1-C_6)$  アルキル] $_2$ 、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリールであり；又は、

20

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、 $(C_5-C_6)$  ヘテロ環基を形成し；

$R_7$  は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル又は  $R'$  であり；

$R_8$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

m は、2、3 又は 4 であり；

n は、1、2 又は 3 であり；そして

L は、O、O-メチレン又は O-エチレンである；

30

化合物。

## 【請求項 4 5】

請求項 1 に記載の化合物であって、

$R_2$  は、H 又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_3$  は、H、ハロゲン又は  $NHR''$  (ここで、 $R''$  は上記で定義した通りである) であり；

$R_4$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_5$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル、ハロゲン、 $(C_2-C_4)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール又は  $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環であり；

40

$R_6$  及び  $R_6'$  は、互いに独立に、H、 $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_1-C_3)$  アルキレン- $R'$ 、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_5-C_6)$  ヘテロ環、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_6)$  ヘテロ環又は  $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリールであり；

$R_7$  は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $O(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル又は  $R'$  であり；

$R_8$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

m は、2、3 又は 4 であり；

50

n は、1、2 又は 3 であり；そして

L は O である；

化合物。

【請求項 46】

請求項 1 に記載の化合物であって、

R<sub>2</sub> は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルであり；

R<sub>3</sub> は、H、NH - (C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) ヘテロアリール又は NH - フェニルであり；

R<sub>4</sub> は、H、ハロゲン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルであり；

R<sub>5</sub> は、H、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、ハロゲン、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルケニル、(C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub>) アルキル - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール又は (C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) ヘテロアリールであり；

R<sub>6</sub> は、H、(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルであり；

R<sub>6</sub>' は、H、(C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレン - R'；C(O)O - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル、C(O)(C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、C(O)(C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) ヘテロ環、C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレン - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>) シクロアルキル、C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレン - (C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) ヘテロ環又は C(O)(C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub>) アルキレンフェニルであり；

R<sub>7</sub> は、H、ハロゲン、CN、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、O(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルケニル、フェニル、シクロプロピル、(C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub>) ヘテロアリールであり；

R<sub>8</sub> は、H、ハロゲン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルであり；

m は 3 であり；

n は 1 であり；そして

L は O である；

化合物。

【請求項 47】

請求項 1 に記載の化合物であって、下記の化合物：

1 - [4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - シクロヘキシル] - ピペリジン - 4 - カルボン酸アミド；

7 - クロロ - 6 - (4 - ピペリジン - 1 - イル - シクロヘキシルオキシ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン；

7 - クロロ - 6 - (4 - モルホリン - 4 - イル - シクロヘキシルオキシ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン；

7 - クロロ - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシルオキシ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン；

7 - クロロ - 6 - [4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - シクロヘキシルオキシ] - 2 H - イソキノリン - 1 - オン；

[4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - cis - シクロヘキシルアミノ] - 酢酸エチルエステル；

[4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - cis - シクロヘキシルアミノ] - 酢酸；

7 - メチル - 6 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - シクロヘキシルオキシ) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン；

N - [4 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - trans - シクロヘキシル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - プロピオンアミド；

N - [4 - (7 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - trans - シクロヘキシル] - 2 - ピペリジン - 4 - イル - アセトアミド；

N - [4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - cis - シクロヘキシル] - 3 - ピペリジン - 4 - イル - プロピオンアミド；

N - [4 - (7 - クロロ - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - イソキノリン - 6 - イルオ

10

20

30

40

50

キシ) - *cis* - シクロヘキシル] - 2 - ピペリジン - 4 - イル - アセトアミド;  
6 - ((1*S*, 3*S*) - 3 - アミノ - シクロペンチルオキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - ((1*S*, 3*S*) - 3 - アミノ - シクロペンチルオキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - ((1*S*, 3*R*) - 3 - アミノ - シクロペンチルオキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - ((1*S*, 3*R*) - 3 - アミノ - シクロペンチルオキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - (*cis* - 4 - アミノ - シクロヘプチルオキシ) - 7 - メチル - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン; 又は

7 - クロロ - 6 - (*cis* - 4 - アミノ - シクロヘプチルオキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

10

のグループから独立に選択される化合物、又はそれらの立体異性体及び/又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

請求項 1 に記載の化合物であって、下記の化合物:

6 - (*cis* - 4 - アミノ - シクロヘプチルオキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - (3 - アミノ - シクロブトキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

20

*cis* - 6 - (3 - アミノ - シクロブチルメトキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

*trans* - 6 - (3 - アミノ - シクロブチルメトキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - (5 - アミノ - シクロオクチルオキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

5 - (1 - ベンジルオキシ - 7 - クロロ - イソキノリン - 6 - イルオキシ) - 1 - プロピル - シクロオクチルアミン;

6 - (5 - アミノ - 5 - プロピル - シクロオクチルオキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

30

6 - (5 - ベンジル - アミノ - 5 - プロピル - シクロ - オクチルオキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

7 - クロロ - 6 - (5 - エチルアミノ - 5 - プロピル - シクロオクチルオキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

7 - クロロ - 6 - (*cis* - 3 - イソプロピルアミノ - シクロブトキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - (3 - *cis* - ベンジルアミノ - シクロブトキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

6 - (3 - *trans* - ベンジルアミノ - シクロブトキシ) - 7 - クロロ - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

40

7 - クロロ - 6 - (3 - *cis* - ジベンジルアミノ - シクロブトキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

7 - クロロ - 6 - (3 - *trans* - ジベンジルアミノ - シクロブトキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン; 又は

7 - クロロ - 6 - (3 - *trans* - ジエチルアミノ - シクロブトキシ) - 2*H* - イソキノリン - 1 - オン;

のグループから独立に選択される化合物、又はそれらの立体異性体及び/又はそれらの薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

少なくとも 1 つの請求項 1 ~ 48 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物及び/又は

50



それらの薬学的に許容される塩の、薬剤を製造するための使用。

【請求項 50】

少なくとも1つの請求項1～48のいずれか1項に記載の式(I)の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩の、薬剤を製造するための使用であって、高血圧、肺高血圧、高眼圧、網膜症、緑内障、末梢循環障害、末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)、冠状動脈性心疾患、狭心症、心肥大、心不全、虚血性疾患、虚血性臓器不全(末端器官障害)、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎症、腎不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、臓器肥大、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群、血栓疾患、発作、脳血管攣縮、脳虚血、疼痛、神経変性、脊髄損傷、アルツハイマー病、早産、勃起障害、内分泌機能異常、動脈硬化症、前立腺肥大、糖尿病及び糖尿病合併症、メタボリックシンドローム、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨障害、細菌による消化管感染症、敗血症又はがん発生及び進行の治療及び／又は予防する薬剤を製造するための使用。

10

【請求項 51】

少なくとも1つの請求項1～48のいずれか1項に記載の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩の有効量、生理学的に許容される添加剤及び担体、並びに必要な応じて更なる添加物及び／又は他の活性成分を含む薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、特許請求の範囲に記載の新規なイソキノロン誘導体、それらの製造、及びRhoキナーゼ及び／又はミオシン軽鎖ホスファターゼのRhoキナーゼ媒介リン酸化の阻害に関連する疾患の治療及び／又は予防におけるそれらの使用に関する。

20

【背景技術】

【0002】

アゴニスト刺激による小分子GTPアーゼRhoAの活性化は、不活性GDP結合型から活性GTP結合型へのRhoAの変換をもたらし、それに続くRhoキナーゼへの結合及び活性化を引き起こす。2つのアイソフォームとして、Rhoキナーゼ1及びRhoキナーゼ2が公知である。Rhoキナーゼ2は血管平滑筋細胞及び内皮細胞に発現する。活性GTP結合RhoAによるRhoキナーゼ2の活性化は、ミオシン軽鎖ホスファターゼ活性のリン酸化媒介阻害を通して平滑筋細胞のカルシウム感作を引き起こし、それによってミオシン調節軽鎖の活性のアップレギュレーションを導く(非特許文献1)。

30

【0003】

Rhoキナーゼが、筋原性緊張及び平滑筋高収縮性の発生(非特許文献2)、気管支平滑筋収縮(非特許文献3)、喘息(非特許文献4、5)及び慢性閉塞性肺疾患(COPD)(非特許文献6)、高血圧症、肺高血圧症(非特許文献7、8)及び高眼圧症及び眼圧の調節(非特許文献9)、内皮機能不全(非特許文献10)、アンギナ(非特許文献11、12)、高血圧誘発性、非高血圧誘発性及び糖尿病性腎症を含む腎症、腎不全及び末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)(非特許文献13)、心筋梗塞(非特許文献14、15)、心肥大及び心不全(非特許文献16、17、18)、冠状動脈性心疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄(非特許文献19、20、21)、糖尿病、糖尿病合併症、グルコース利用及びメタボリックシンドローム(非特許文献22、23)、性的機能不全、例えば陰茎勃起障害(非特許文献24)、網膜症、炎症、免疫疾患、AIDS、骨粗鬆症、内分泌機能異常、例えば高アルドステロン症、神経変性及び脊髄損傷などの中枢神経系障害(非特許文献25)、脳虚血(非特許文献26、27、28、29)、脳血管攣縮(非特許文献30、31)、疼痛、例えば神経因性疼痛(非特許文献32、33)、細菌による消化管感染症(特許文献1)、癌発生及び進行、Rhoキナーゼの阻害が腫瘍細胞増殖と転移を阻害することが示されている新形成(非特許文献34、35)、血管新生(非特許文献36、37)、血管平滑筋細胞増殖と運動性(非特許文献38、39)、内皮細胞増殖、内皮細胞退縮及び運動性(非特許文献40)、ストレス線維形成(非特許文献41、42)

40

50

)、血栓疾患(非特許文献43、44、45、46)及び白血球凝集(非特許文献47、48、49)、及び骨吸収(非特許文献50)、NaH交換輸送系活性化(非特許文献51)、アルツハイマー病(非特許文献52)、アデュシン活性化(非特許文献53)を含む血管収縮に、並びにSREB(ステロール応答結合要素)シグナル伝達及び脂質代謝に対するその作用(非特許文献54)に、関与することは公知である。

#### 【0004】

従って、Rhoキナーゼ及び／又はミオシン軽鎖ホスファターゼのRhoキナーゼ媒介リン酸化に対して阻害作用を有する化合物は、高血圧、肺高血圧、高眼圧、網膜症及び緑内障、末梢循環障害、末梢動脈閉塞性疾患(PAOD)、冠状動脈性心疾患、狭心症、心肥大、心不全、虚血性疾患、虚血性臓器不全(末端器官障害)、肺線維症、肝線維症、肝不全、高血圧誘発性、非高血圧誘発性及び糖尿病性腎症を含む腎症、腎不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、臓器肥大、喘息、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、成人呼吸窮迫症候群、血栓疾患、発作、脳血管攣縮、脳虚血、疼痛、例えば神経因性疼痛、神経変性、脊髄損傷、アルツハイマー病、早産、勃起障害、内分泌機能異常、動脈硬化症、前立腺肥大、糖尿病及び糖尿病合併症、メタボリックシンドローム、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨粗鬆症などの骨障害、細菌による消化管感染症、敗血症、がん発生及び進行、例えば乳房、結腸、前立腺、卵巣、脳及び肺のがん並びにそれらの転移のように、一次及び二次疾患の原因としてRhoキナーゼを含む心血管及び非心血管疾患の治療及び／又は予防に有用である。

10

#### 【0005】

特許文献2には、神経保護剤として有用な、 $-(CH_2)_{1-6}-O-(CH_2)_{0-6}-$ 、 $-(CH_2)_{0-6}-S-(CH_2)_{0-6}-$ 又は $-(CH_2)_{0-6}-$ が結合したヘテロ環基で、場合により置換されたイソキノリン-5-スルホンアミド誘導体が記載されている。

20

#### 【0006】

特許文献3には、イソキノリン環の1位に、エーテル又はエステル基を有する、Rhoキナーゼ阻害剤ファスジルのプロドラッグが記載されている。

#### 【0007】

特許文献4には、細菌感染の治療に有用な、 $-O-(C_0-C_{10})$ アルキル-ヘテロアリールで置換したシクロヘキシル誘導体が一般的に記載されている。

#### 【0008】

特許文献5には、胃炎、癌又は潰瘍などの、*Helicobacter pylori*菌で引き起こされる疾患の治療用として有用なイソキノリン誘導体が記載されている。このイソキノリン誘導体は、1位がOHで置換され、そして好ましくは、5位が $X-[(C_1-C_6)$ アルキレン] $_{0-1}-Y$ (ここで、Xは酸素であり、Yはアリール又はヘテロ環基である)で置換されてもよい。

30

#### 【0009】

Hagiharaらは、*Helicobacter pylori*菌で引き起こされる感染症の治療用として、6-ベンジルオキシイソキノリンを開示している(非特許文献55)。

#### 【0010】

特許文献6には、細胞増殖を阻害するのに有用なEGF及び／又はPDGF受容体阻害剤としての、式「 $ArI-X-ArII$ 」(ここで、Xは、 $(CHR_1)_0-Z-(CHR_1)_n$ 、例えば $Z-CH_2$ であり、そしてZは、Oであり、 $R_1$ は水素又はアルキルであり、 $ArI$ はとりわけ場合により置換されるイソキノロンであり、そして $ArII$ はとりわけ場合により置換される $C_3-C_7$ 単環飽和ヘテロ環系である)の化合物が、一般的に記載されている。

40

#### 【0011】

特許文献7では、心不整脈、脳卒中、うっ血性心不全などの治療用カリウムチャンネル阻害剤として、イソキノロン誘導体が一般的に記載されており、この誘導体は、6位において場合により $(CR^eR^f)_pOR^{43}$ 基[ここで、pは0であってよく、そして $R^{43}$ は、例えば場合により $NR^{51}R^{52}$ で置換された $(C_3-C_{10})$ シクロアルキル残基であり、こ

50

ここで $R^{51}$ 及び $R^{52}$ は、水素、( $C_1-C_6$ )アルキルなどであってよく；又は $R^{43}$ は、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する4～6員環の不飽和又は飽和で単環のヘテロ環として定義される $R^{81}$ 基である]で置換され；そして、4位において直接結合した、場合により置換されたアリール又はヘテロアリール環により置換されたものである。

#### 【0012】

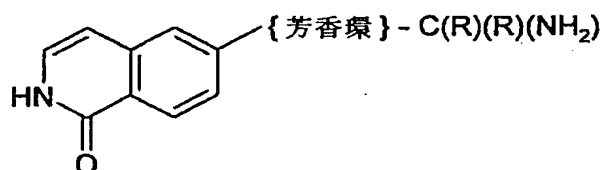
特許文献8には、心不整脈、脳卒中、うっ血性心不全の治療用カリウムチャンネル阻害剤として、イソキノリン誘導体が一般的に記載されており、この誘導体は、1位においてヒドロキシル基で置換されてもよく、そして、6位において、場合により( $CR^{ef}f$ )<sub>p</sub> $O R^{43}$ 基[ここで、pは0であってもよく、そして $R^{43}$ は、例えば場合により $NR^{51}R^{52}$ で置換された( $C_3-C_{10}$ )シクロアルキル残基であり、ここで $R^{51}$ 及び $R^{52}$ は、水素、( $C_1-C_6$ )アルキルなどであってよく；又は、 $R^{43}$ は、1、2、3又は4個のヘテロ原子を有する4～6員環の、不飽和又は飽和で単環のヘテロ環として定義された $R^{81}$ 基である]で置換され；そして、4位において、直接結合した、場合により置換されたアリール又はヘテロアリール環により置換されたものである。

10

#### 【0013】

特許文献9には、Rho-キナーゼ阻害剤として、以下の式：

#### 【化1】



20

のイソキノロン誘導体が、一般的に記載されている。

#### 【先行技術文献】

#### 【特許文献】

#### 【0014】

【特許文献1】国際公開公報第98/06433号

【特許文献2】国際公開公報第01/64238号

【特許文献3】国際公開公報第2004/106325号 (Schering AG)

30

【特許文献4】国際公開公報第2001/039726号

【特許文献5】特開平10-第087629号

【特許文献6】米国特許第5480883号

【特許文献7】国際公開公報第2005/030791号 (Merck & Co.)

【特許文献8】国際公開公報第2005/030130号 (Merck & Co.)

【特許文献9】国際公開公報第03/053330号 (Ube)

#### 【非特許文献】

#### 【0015】

【非特許文献1】Uehata et al., Nature 1997, 389, 990-994

【非特許文献2】Gokina et al. J. Appl. Physiol. 2005, 98, 1940-1948

40

【非特許文献3】Yoshii et al. Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200

【非特許文献4】Setoguchi et al. Br J Pharmacol. 2001, 132, 111-118

【非特許文献5】Nakahara, et al. Eur J 2000, 389, 103

【非特許文献6】Maruoka, Nippon Rinsho, 1999, 57, 1982-1987

【非特許文献7】Fukumoto et al. Heart, 91, 391-2, 2005

【非特許文献8】Mukai et al. Nature 1997, 389, 990-994

【非特許文献9】Honjo et al. Invest. Ophthalmol. Visual Sci. 2001, 42, 137-144

【非特許文献10】Steioff et al. Eur. J. Pharmacol. 2005, 512, 247-249

【非特許文献11】Masumoto et al. Circ 2002, 105, 1545-1547

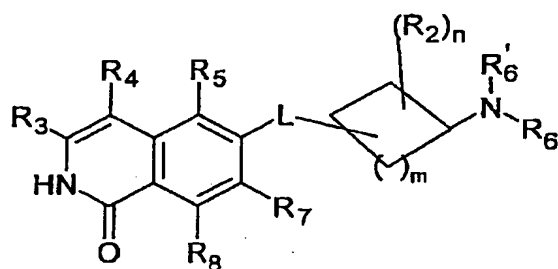
【非特許文献12】Shimokawa et al. JCP, 2002, 40, 751-761

50

- 【非特許文献 1 3】 Wakino et al. Drug News Perspect. 2005, 18, 639-643
- 【非特許文献 1 4】 Demiryurek et al. Eur J Pharmacol. 2005, 527, 129-140
- 【非特許文献 1 5】 Hattori et al. Circulation, 2004, 109, 2234-2239
- 【非特許文献 1 6】 Yamakawa, et al. Hypertension 2000, 35, 313-318
- 【非特許文献 1 7】 Liao et al. Am J Physiol Cell Physiol. 2006, 290, C661-668
- 【非特許文献 1 8】 Kishi et al. Circ 2005, 111, 2741-2747
- 【非特許文献 1 9】 Pacaud et al. Arch. Mal. Coeur 2005, 98, 249-254
- 【非特許文献 2 0】 Retzer, et al. FEBS Lett 2000, 466, 70
- 【非特許文献 2 1】 Negoro, et al. Biochem Biophys Res Commun 1999, 262, 211
- 【非特許文献 2 2】 Sandu, et al. Diabetes 2000, 49, 2178 10
- 【非特許文献 2 3】 Maeda et al. Cell Metab. 2005, 2, 119-129
- 【非特許文献 2 4】 Chitale et al. Nature Medicine 2001, 7, 119-122
- 【非特許文献 2 5】 Hara, et al. JNeurosurg 2000, 93, 94
- 【非特許文献 2 6】 Uehata, et al. Nature 1997, 389, 990
- 【非特許文献 2 7】 Satoh et al. Life Sci. 2001, 69, 1441-53
- 【非特許文献 2 8】 Hitomi, et al. Life Sci 2000, 67, 1929
- 【非特許文献 2 9】 Yamamoto, et al. J Cardiovasc Pharmacol. 2000, 35, 203-211
- 【非特許文献 3 0】 Sato, et al. Circ Res 2000, 87, 195
- 【非特許文献 3 1】 Kim, et al. Neurosurgery 2000, 46, 440
- 【非特許文献 3 2】 Tatsumi, et al. Neuroscience 2005, 131, 491 20
- 【非特許文献 3 3】 Inoue, et al. Nature medicine 2004, 10, 712
- 【非特許文献 3 4】 Itoh, et al. Nature Medicine 1999, 5, 221
- 【非特許文献 3 5】 Somlyo, et al. Res Commun 2000, 269, 652
- 【非特許文献 3 6】 Uchida, et al. Biochem Biophys Res 2000, 269, 633-640
- 【非特許文献 3 7】 Gingras, et al. Biochem J 2000, 348, 273
- 【非特許文献 3 8】 Tammy et al. Circ. Res. 1999, 84, 1186-1193
- 【非特許文献 3 9】 Tangkijvanich et al. Atherosclerosis 2001, 155, 321-327
- 【非特許文献 4 0】 Oikawa et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2000, 269, 633-640
- 0
- 【非特許文献 4 1】 Kimura et al. Science 1997, 275, 1308-1311 30
- 【非特許文献 4 2】 Yamashiro et al. J. Cell Biol. 2000, 150, 797- 806
- 【非特許文献 4 3】 Kikkawa, et al. FEBS Lett. 2000, 466, 70-74
- 【非特許文献 4 4】 Bauer et al. Blood 1999, 94, 1665-1672
- 【非特許文献 4 5】 Klages, et al. J Cell Biol 1999, 144, 745
- 【非特許文献 4 6】 Retzer, et al. Cell Signal 2000, 12, 645
- 【非特許文献 4 7】 Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208
- 【非特許文献 4 8】 Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2003, 171, 1023-1034
- 【非特許文献 4 9】 Sanchez-Madrid, et al. J Immunol. 2002, 168, 400-410
- 【非特許文献 5 0】 Chellaiah, et al. J Biol Chem. 2003, 278, 29086-29097
- 【非特許文献 5 1】 Kawaguchi, et al. Eur J Pharmacol. 2000, 403, 203-208 40
- 【非特許文献 5 2】 Zhou et al. Science 2003, 302, 1215-1217
- 【非特許文献 5 3】 Fukata et al. J. Biol. Chem., 1998, 273, 5542-5548
- 【非特許文献 5 4】 Lin et al. Circ. Res., 2003, 92, 1296-1304
- 【非特許文献 5 5】 Hagihara et al. Bioorg. Med. Chem. 1999, 7, 2647-2666
- 【発明の概要】
- 【課題を解決するための手段】
- 【0016】

本発明の1つの実施態様は、式(1)：

【化 2】



(I)

10

〔式中、

R<sub>2</sub>は、H、ハロゲン又は (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキルであり；R<sub>3</sub>は、

H；

ハロゲン；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R'；

OH；

O - R'；

NH<sub>2</sub>；

NHR'；

NR' - R'；又は

NH - C(O) - R'；

20

であり；

R<sub>4</sub>は、

H；

ハロゲン；

ヒドロキシ；

CN；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；

R'；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - R'；

30

であり；

R<sub>5</sub>は、

H；

ハロゲン；

CN；

NO<sub>2</sub>；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；(C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニル；

R'；

(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルケニレン - (C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>) アリール；(C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>5</sub> - C<sub>10</sub>) ヘテロ環；CH(OH) - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；NH<sub>2</sub>；

NH - R'；

NH - SO<sub>2</sub>H；NH - SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>) アルキル；NH - SO<sub>2</sub> - R'；

40

50

$\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] ${}_2$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{OH}$  ; 又は

$\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

であり ;

【0017】

$\text{R}_6$  及び  $\text{R}_6'$  は、互いに独立に、

$\text{H}$  ;

$\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_8)$  アルキル ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{O}-\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{CH}[\text{R}']_2$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})-\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] ${}_2$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{N}[\text{R}']_2$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{C}(\text{O})\text{OR}'$  ;

$\text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{C}(\text{O})\text{R}'$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{NH}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{C}(\text{O})\text{NHR}'$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] $\text{R}'$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] ${}_2$  ;

$\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{R}'$  ;

$\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{R}'$  ;

であり ; 又は

$\text{R}_6$  及び  $\text{R}_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環基を形成し ;

$\text{R}_7$  は、

$\text{H}$  ;

ハロゲン ;

$\text{CN}$  ;

$\text{NO}_2$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$(\text{C}_2-\text{C}_6)$  アルケニル ;

$\text{R}'$  ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルケニレン- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール ;

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{R}'$  ;

$\text{CH}(\text{OH})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

$\text{NH}_2$  ;

$\text{NH}-\text{R}'$  ;

$\text{NH}-\text{SO}_2\text{H}$  ;

10

20

30

40

50

$\text{NH}-\text{SO}_2-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}'$  ;  
 $\text{SO}_2-\text{NH}_2$  ;  
 $\text{SO}_2-\text{NHR}'$  ;  
 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}'$  ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] ${}_2$  ;  
 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$  ; 又は  
 $\text{C}(\text{O})\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;

であり ;

10

$\text{R}_8$  は、H、ハロゲン又は  $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキルであり ;  
 $n$  は、1、2、3 又は 4 であり ;  
 $m$  は、1、2、3、4 又は 5 であり ; そして  
 $\text{L}$  は、O 又は  $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレンであり ;

ここで、

$\text{R}'$  は、

$(\text{C}_3-\text{C}_8)$  シクロアルキル ;  
 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環 ;  
 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール ;

であり ; そして

20

【0018】

$\text{R}''$  は、

$(\text{C}_3-\text{C}_8)$  シクロアルキル ;  
 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環 ;  
 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{R}'$  ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{O}-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{O}-\text{R}'$  ; 又は  
 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキレン- $\text{NR}_x\text{R}_y$  ;

30

であり ; そして、

ここで、 $\text{R}_x$  及び  $\text{R}_y$  は、互いに独立に、

$(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環 ;  
 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環 ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $\text{N}[(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル] ${}_2$  ;  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $\text{N}[(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール] ${}_2$  ; 又は  
 $(\text{C}_1-\text{C}_4)$  アルキレン- $\text{N}[(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環] ${}_2$  ;

40

であり ;

ここで、残基  $\text{R}_4$ 、 $\text{R}_5$ 、 $\text{R}_6$ 、 $\text{R}_6'$ 、 $\text{R}_7$  及び  $\text{R}_8$  における、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは、場合により、1 回又はそれ以上  $\text{OH}$ 、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOC}$   $\text{H}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$  又は  $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$  により置換されても良く ;

ここで、残基  $\text{R}_2 \sim \text{R}_8$  における、アルキル又はアルキレンは、場合により、1 回又はそれ以上ハロゲンで置換されても良く ;

ここで、残基  $\text{R}_3 \sim \text{R}_8$  における、 $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$  アリール及び  $(\text{C}_5-\text{C}_{10})$  ヘテロ環は、無置換、又は  $\text{OH}$ 、ハロゲン、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{N}_3$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{C}(\text{O})-(\text{C}_1-\text{C}_6)$  アルキル、

50

C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アリール、COOH、COO (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CON [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-NH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-N [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、O - C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>N [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、S - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；SO - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>-N=CH-N [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、NH-C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-SO<sub>2</sub> - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-SO<sub>2</sub> - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、NH-SO<sub>2</sub> - (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、N (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O) - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O) - NH - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、O - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、又はO - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環から独立に選択される好適な基により、1回又はそれ以上置換され；

10

ここで、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール又は(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環は、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH<sub>2</sub>、NH (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N [(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COOH、C(O)O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール又はO - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン - (C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールから独立して選択される基により、1~3回置換されても良く；

20

又はここで、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールは、隣接して、O - (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン-O基で置換され、それにより、酸素原子が結合している炭素原子と一緒にになり、5~8員環を形成し；

そしてここで、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール及び(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環基のアリール又はヘテロ環の置換基は、更に、アリール又はヘテロ環を含む基では置換されなくてもよく；

30

そしてここで、

mが3の場合、R<sub>6</sub>は、H、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環又は(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールではなく；そしてここで、mが3で、R<sub>6</sub>が、

- (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) アルキル；
- (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-R'；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O - (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O - R'；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-CH [R']<sub>2</sub>；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C(O) - R'；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C(O)NH<sub>2</sub>；
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C(O)NH-R'；又は
- (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-C(O)N [R']<sub>2</sub>；

40

から選択される残基である場合、上記残基における、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは、1回又はそれ以上、好ましくは1~3回、OH、OCH<sub>3</sub>、COOH、COOCH<sub>3</sub>、NH<sub>2</sub>、NHCH<sub>3</sub>、N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CONHCH<sub>3</sub>又はCON(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>により置換される]

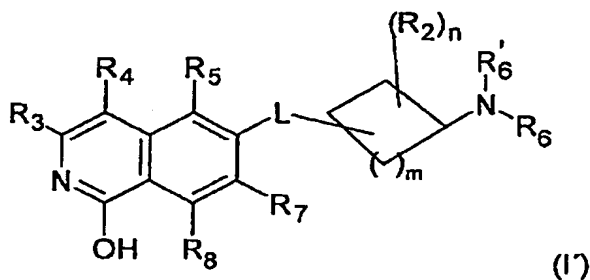
の化合物、又はそれらの立体異性体及び／又は互変異生体及び／又はそれらの薬学的に許容される塩である。

【0019】

50



更なる実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (I') :  
【化 3】



10

の化合物で特徴付けられる。式 (I) 及び (I') の化合物は、互いに互変異性体であり、そして本発明の一部である。以下に示す実施態様は、式 (I) 及び (I') の化合物について言及する。

【0020】

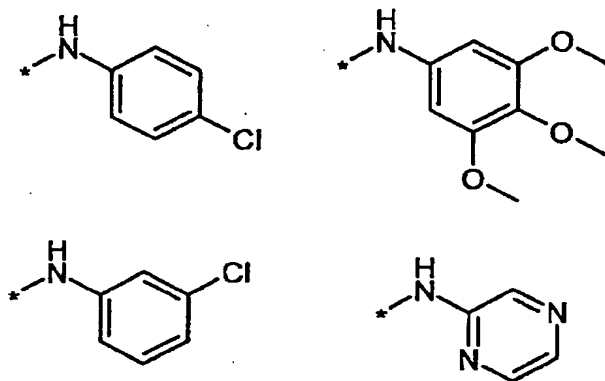
R<sub>3</sub>は、好ましくはH、ハロゲン、(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)アルキレン–R'、O–R'、又はNHR'である。より好ましくは、R<sub>3</sub>は、H又はNHR'である。最も好ましくは、R<sub>3</sub>は、H、NH–(C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub>)ヘテロ環又はNH–フェニルであり、特に好ましくは、H、N原子を1つ若しくはそれ以上含むNH–(C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub>)ヘテロアリール又はNH–フェニルである。最も好ましくは、R<sub>3</sub>はHである。

20

【0021】

R<sub>3</sub>置換基の例としては、以下の基：

【化 4】



30

がある。

【0022】

好ましくは、R<sub>4</sub>は、H、ハロゲン又は(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキルである。より好ましくは、R<sub>4</sub>は、H、ハロゲン又は(C<sub>1</sub>–C<sub>4</sub>)アルキルである。最も好ましくは、R<sub>4</sub>は、Hである。

40

【0023】

好ましくは、R<sub>5</sub>は、H、ハロゲン、CN、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)アルケニル、R'、NH–(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール又は(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキレン–R'である。より好ましくは、R<sub>5</sub>は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)アルケニル、R'、NH–(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール又は(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキレン–R'である。最も好ましくは、R<sub>5</sub>は、H、ハロゲン、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール、NH–(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール、(C<sub>1</sub>–C<sub>2</sub>)アルキル(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール又は(C<sub>5</sub>–C<sub>10</sub>)ヘテロアリールである。特に好ましくは、R<sub>5</sub>は、H、ハロゲン、フェニル、(C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>)アルキル、(C<sub>2</sub>–C<sub>6</sub>)アルケニル、(C<sub>6</sub>–C<sub>10</sub>)アリール又は(C<sub>5</sub>–C<sub>6</sub>)ヘテロアリールである。

50

## 【0024】

最も特に好ましくは、 $R_5$ は、H、ハロゲン、メチル、エチル、ビニル、フェニル、チエニル又はピリジルである。

## 【0025】

$R_5$ の例は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、ビニル、フェニル、チエニル又はピリジル、ニトリル、ニトロ、(p-メトキシ)-フェニル、N-アニリン、ベンジル、2-プロペニル、s-ブテニル、シクロプロピル、テトラゾール、アミノ、4-メトキシ-アニリン又はN-アセチルであり、好ましくは水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨード、メチル、エチル、ビニル、フェニル、チエニル又はピリジルである。より好ましくは、 $R_5$ は、H、ハロゲン、メチル又はエチルであり、最も好ましくは、 $R_5$ はHである。

10

## 【0026】

好ましくは、 $R_6$ 及び $R_6'$ は、互いに独立に、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $R'$ 、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-O- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン-C(O)- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_1-C_4)$ アルキレン-C(O)- $(C_6-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O) $R'$ 、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 又はC(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $R'$ であり、又は

20

$R_6$ 及び $R_6'$ は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環基を形成する。

## 【0027】

更なる好ましい実施態様において、 $R_6$ 及び $R_6'$ は、互いに独立に、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_6-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-O- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O) $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリールであり；又は

30

$R_6$ 及び $R_6'$ は、それらが結合しているN原子と一緒にになり、 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環基を形成する。

## 【0028】

40

より好ましい実施態様において、 $R_6$ は、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル又は $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキルであり；そして  
 $R_6'$ は、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_5-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリール、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-O- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$ アルキレン-C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)O- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O) $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、C(O)NH- $(C_1-C_6)$ アルキル、C(O)N[ $(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、C(O) $(C_1-C_6)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリールであり；又は

50

$_1-C_6$ ) アルキル] $_2$ 、C(O)( $C_1-C_6$ ) アルキレンー( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル、C(O)( $C_1-C_6$ ) アルキレンー( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、C(O)( $C_1-C_6$ ) アルキレンー( $C_6-C_{10}$ ) アリールであり；又は、

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環基を形成する。

#### 【0029】

更なるより好ましい実施態様において、 $R_6$  は、H、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、そして  $R_6'$  は、H、( $C_1-C_6$ ) アルキル、( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル、( $C_6-C_{10}$ ) アリール、( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル、( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、( $C_1-C_6$ ) アルキレンー( $C_6-C_{10}$ ) アリール、( $C_1-C_4$ ) アルキレンーO-( $C_1-C_4$ ) アルキル、( $C_1-C_4$ ) アルキレンーC(O)N[( $C_1-C_4$ ) アルキル] $_2$ 、( $C_1-C_6$ ) アルキレンーC(O)NH-( $C_1-C_6$ ) アルキル、C(O)( $C_1-C_6$ ) アルキル、C(O)( $C_1-C_6$ ) アルキレンー( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環であり；又は、

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環基を形成する。

#### 【0030】

更に、とりわけより好ましい実施態様において、

$R_6$  は、H、( $C_1-C_6$ ) アルキルであり、そして

$R_6'$  は、

H；

( $C_1-C_6$ ) アルキル；

( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル；

( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_3-C_8$ ) シクロアルキル；

( $C_1-C_4$ ) アルキレンーO-( $C_1-C_4$ ) アルキル；

( $C_1-C_4$ ) アルキレンーC(O)N[( $C_1-C_4$ ) アルキル] $_2$ ；

( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環、ここで、ヘテロ環は、無置換、又は1回若しくはそれ以上、好ましくは1～3回、より好ましくは1回又は2回、( $C_1-C_4$ ) アルキル、O( $C_1-C_4$ ) アルキル、ハロゲン又はフェニルから独立に選択された基で置換され、又は( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環で1回置換され、ここで、フェニル又は( $C_5-C_6$ ) ヘテロ環は、無置換、又は1～3回、ハロゲン、( $C_1-C_4$ ) アルキル又はO( $C_1-C_4$ ) アルキルで置換される；又は、

( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_6-C_{10}$ ) アリール、ここで、アリールは、無置換、又は1回若しくはそれ以上、好ましくは1～3回、ハロゲン、( $C_1-C_4$ ) アルキル、好ましくは $CH_3$ 又は $CF_3$ ；O-( $C_1-C_4$ ) アルキル、CN、 $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_4)$  アルキル、好ましくは $SO_2-CH_3$ 又は $SO_2-CF_3$ ； $SO_2-N=CH-N[(C_1-C_4)$  アルキル] $_2$ 、好ましくは $SO_2-N=N-N(CH_3)_2$ 、 $NH-CO-(C_1-C_4)$  アルキル、好ましくは $NH-CO-CH_3$ ；又は $CO-O-(C_1-C_4)$  アルキルから独立に選択される基で置換され、又は( $C_6-C_{10}$ ) アリールは、無置換フェニル、無置換O-フェニル又は無置換( $C_5-C_6$ ) ヘテロ環で、1回置換される；

C(O)( $C_1-C_4$ ) アルキル；

C(O)( $C_1-C_4$ ) アルキレンー( $C_5-C_{10}$ ) ヘテロ環；

であり；又は、

$R_6$  及び  $R_6'$  は、それらが結合している N 原子と一緒にになり、( $C_5-C_6$ ) ヘテロ環基を形成し、それは、無置換、又は1～3回、好ましくは1回、( $C_1-C_4$ ) アルキル又はC(O)O( $C_1-C_4$ ) アルキルで置換され；

ここで、( $C_1-C_4$ ) アルキル又は( $C_1-C_6$ ) アルキル残基は、無置換、又は1～3回、好ましくは1回、ハロゲンで、好ましくはフルオロで置換される。

#### 【0031】

好ましくは、形成されたヘテロ環基は、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ又はピペ

10

20

30

40

50

ラジノであり、それらは、無置換又は上で記載された通りに置換され、より好ましいヘテロ環基は、モルホリノ又は4-エチルピペラジニルである。

【0032】

最も好ましい実施態様において、 $R_6$ は、H、 $(C_1-C_6)$ アルキルであり、そして $R_6'$ は、H、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキルである。

【0033】

更に、最も好ましい実施態様において、 $R_6$ はHであり、そして $R_6'$ はH、好ましくは無置換の $(C_1-C_6)$ アルキル、又は好ましくは無置換の $(C_3-C_8)$ シクロアルキルである。特に好ましくは、 $R_6$ 及び $R_6'$ はHである。

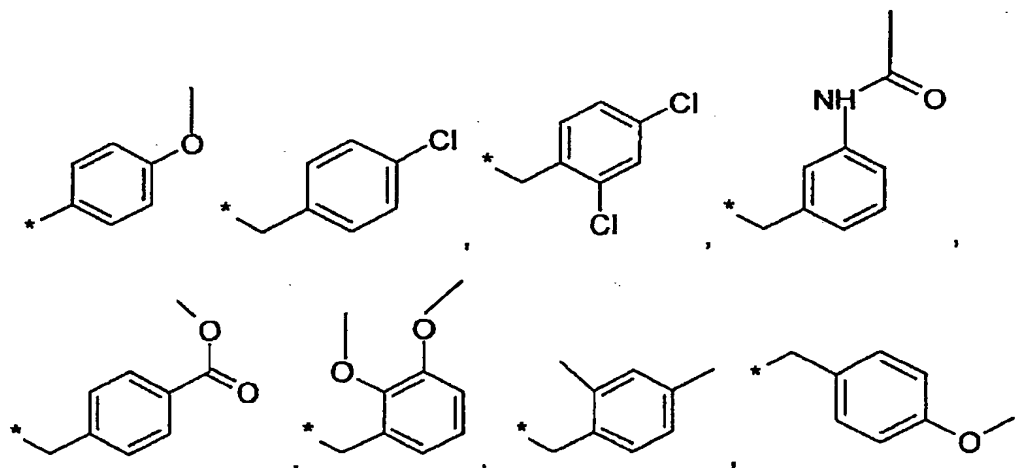
【0034】

一つの実施態様において、 $R_6$ は、特にmが3の場合、tert-ブチルオキシカルボニルではない。

【0035】

これらの実施態様の例として、 $R_6$ 又は $R_6'$ は、互いに独立に、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、3-メチルブチル、2-メチルプロピル、ブチル、ペンチル、3,3,3-トリフルオロプロピル、4,4,4-トリフルオロブチル、又は以下の基：

【化5】



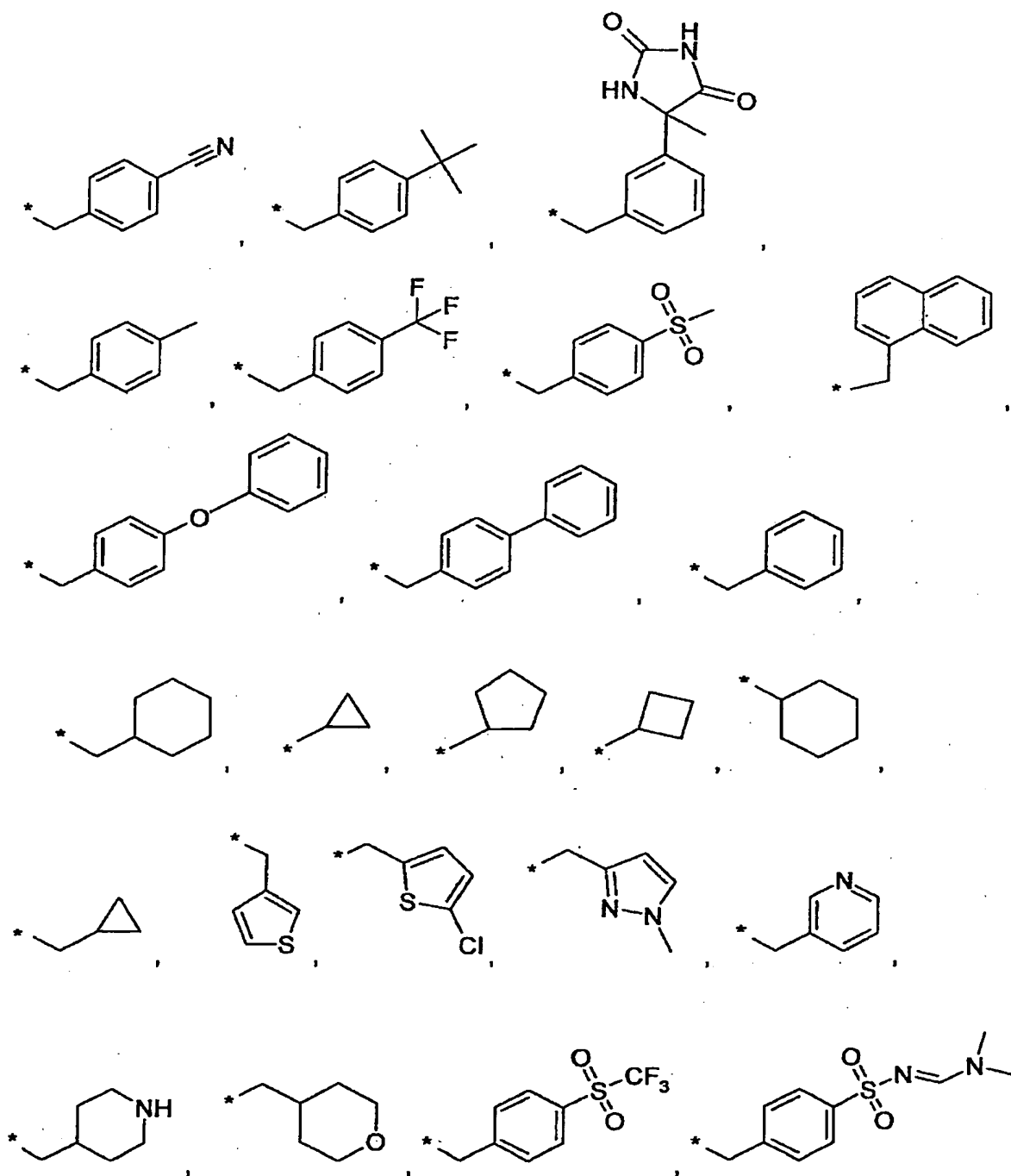
【0036】

10

20

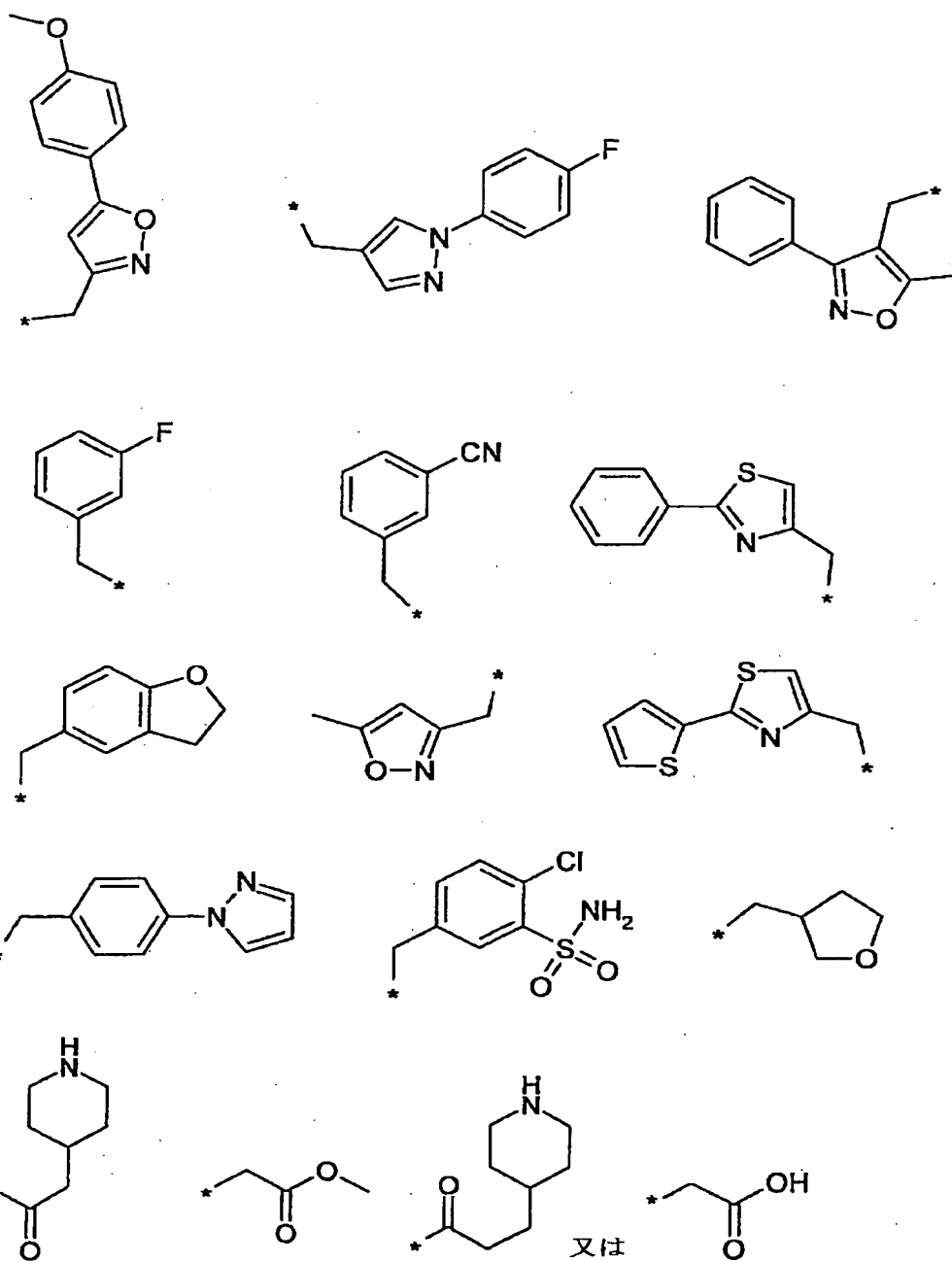
30

【化 6】



【0037】

## 【化 7】



10

20

30

40

から成るグループから選択される置換基である。

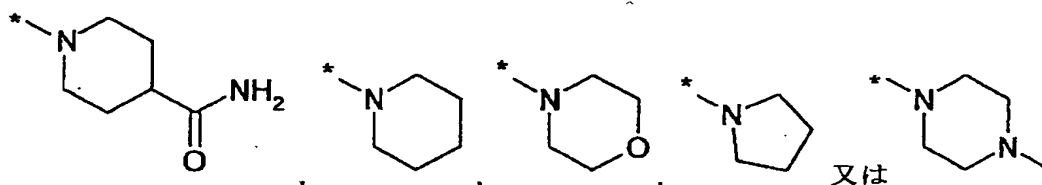
## 【0038】

例示された置換基におけるアステリスク(\*)は、結合がN原子に連結する位置を意味する。

## 【0039】

NR<sub>6</sub>及びNR<sub>6</sub>'がヘテロ環を形成する残基の例は、以下の基：

## 【化 8】



である。

## 【0040】

例示された置換基におけるアステリスク(\*)は、結合が炭素環に連結する位置を意味する。

## 【0041】

好ましくは、 $R_7$ は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$ アルキル、 $O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_2-C_6)$ アルケニル、 $R'$ 又は $(C_1-C_6)$ アルキレンー $(C_3-C_8)$ シクロアルキルである。より好ましくは、 $R_7$ は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルケニル、フェニル、シクロプロピル又は $(C_5-C_6)$ ヘテロアリールである。最も好ましくは、 $R_7$ は、H、フルオロ、クロロ、プロモ、メチル、エチル、メトキシ、フェニル、ニトリル、シクロプロピル、チエニル又はビニルであり、最も特に好ましくは、 $R_7$ は、H、フルオロ、クロロ、メチル又はメトキシである。より格別に好ましくは、 $R_7$ はHである。

## 【0042】

$R_8$ は、好ましくは、H、ハロゲン又は $(C_1-C_4)$ アルキルである。より好ましくは、 $R_8$ は、H、Cl、F、メチル又はエチルである。最も好ましくは、 $R_8$ は、Hである。

## 【0043】

好ましくは、 $R_2$ は、H、ハロゲン又は $(C_1-C_4)$ アルキルである。好ましくは、 $R_2$ は、H又は $(C_1-C_2)$ アルキルである。より好ましくは、 $R_2$ は、H、メチル又はエチルである。最も好ましくは、 $R_2$ は、Hである。 $R_2$ は、連結基Lが結合する位置を含む環のいかなる炭素原子にも結合できる。

## 【0044】

好ましくは、 $n$ は、1、2又は3である。より好ましくは、 $n$ は1又は2である。最も好ましくは、 $n$ は1である。

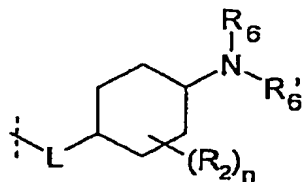
## 【0045】

好ましくは、 $m$ は、2、3又は4である。より好ましくは、 $m$ は、3である。更なる実施態様において、 $m$ は、1、2、4又は5である。

## 【0046】

連結基Lは、環炭素原子を経由して環のいかなる位置にも結合可能である。好ましい実施態様で、 $m$ は3であり、そしてLは、全ての立体化学形態で、アミノシクロヘキサン環の4位に結合し、

## 【化 9】



又は、Lは、アミノシクロヘキサン環の3位に結合する。

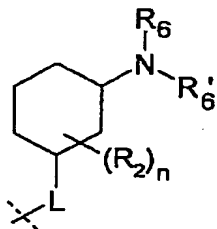
10

20

30

40

【化 10】



【0047】

特に好ましい実施態様において、Lは、アミノシクロヘキサン環の4位に結合する。

【0048】

更に、好ましい実施態様において、Lは、O-メチレン、O-エチレンであり、又は好ましくはOである。より好ましくは、mは3であり、そして、Lは、アミノシクロヘキサン環の4位に結合する、O-メチレン、O-エチレン又はOである。

【0049】

残基  $R_2 \sim R_8$  において、アルキル又はアルキレンは、場合により、ハロゲンで1回又はそれ以上置換され得る。好ましくは、アルキル又はアルキレンは、クロロ又はプロモから選択されるハロゲンで1～3回置換されるが、しかしフルオロで1回又はそれ以上置換されても良く、例えばペルフルオロ化されても良い。好ましくは、ハロゲンはフルオロである。より好ましいアルキル又はアルキレンは、ハロゲン化されない。

【0050】

残基  $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_6'$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ において、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは、場合により、1回又はそれ以上、OH、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{COOH}$ 、 $\text{COOCH}_3$ 、 $\text{NH}_2$ 、 $\text{NHCH}_3$ 、 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{CONHCH}_3$ 又は $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ から独立に選択される基で置換されてもよい。

【0051】

置換される場合、置換基の数は、好ましくは、1、2、3又は4個の間にあり、より好ましくは1又は2個であり、1個は更により好ましい。好ましくは、アルキレン又はシクロアルキルは置換されない。より好ましくは、アルキル、アルキレン又はシクロアルキルは置換されない。好ましくは、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ におけるアルキル、アルキレン又はシクロアルキルは置換されない。更なる実施態様において、 $R_4$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_7$ 及び $R_8$ におけるアルキル、アルキレン又はシクロアルキルは置換されない。

【0052】

本発明の好ましい実施態様において、式(I)又は(I')の化合物に含まれる1つ又はそれ以上の又は全ての基は、互いに独立に、上記で特定された基の、任意の、好ましい、より好ましい、若しくは最も好ましい定義、又はその基の定義及び上記で特定された好ましい定義の組合せによって構成される、任意の1つ若しくはいくつかの特定された意味、本発明の主題であるより好ましい若しくは最も好ましい意味及び／又は特定された意味を有することができる。また、全ての好ましい実施態様に関して、本発明には、式(I)又は(I')の化合物の全ての立体異性体、及び任意の比率での立体異性体の混合物、及びそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0053】

上記に例示された置換基において、記号「\*-」は、置換基の結合点を意味し、例えば  $R_3$  置換基が以下の基：

10

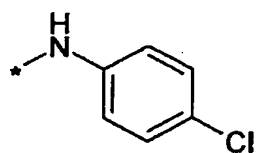
20

30

40

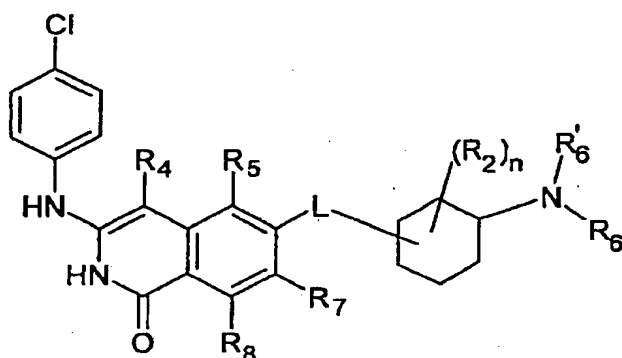


【化 1 1】



であり、そしてmが3の場合、式：

【化 1 2】



10

20

の化合物を意味する。

【0054】

好ましい実施態様は、式 (I) の化合物であって、ここで、

 $R_2$ は、水素、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり； $R_3$ は、H、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルキレン- $R'$ 、 $O-R'$  又は  $NHR'$  であり； $R_4$ は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり； $R_5$ は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル、ハロゲン、CN、 $(C_2-C_6)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール、 $NH-(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環又は  $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環であり；

30

 $R_6$ 及び $R_6'$ は、互いに独立に、H、 $R'$ 、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $O-R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $CH[R']_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)NH_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)NH-R'$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)N[(C_1-C_4)$  アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $C(O)N[R']_2$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、 $C(O)NH-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)N[(C_1-C_6)$  アルキル] $_2$ 、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリールであり；又は、

40

 $R_6$ 及び $R_6'$ は、それらが結合しているN原子と一緒に、 $(C_5-C_6)$  ヘテロ環基を形成する。 $R_7$ は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$  アルキル、 $O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル又は  $R'$  であり； $R_8$ は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

mは、2、3又は4であり；

nは、1、2又は3であり；そして

Lは、O、O-メチレン又はO-エチレンである；

50

化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩である。

【0055】

更なる好ましい実施態様は、式 (I) の化合物であって、ここで、

$R_2$  は、H 又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_3$  は、H、ハロゲン又は  $NHR''$  (ここで、 $R''$  は上記で定義した通りである) であり；

$R_4$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_5$  は、H、 $(C_1-C_6)$  アルキル、ハロゲン、 $(C_2-C_4)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール又は  $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環であり；

10

$R_6$  及び  $R_6'$  は、互いに独立に、H、 $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_6)$  アルキレン-O- $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_1-C_3)$  アルキレン- $R'$ 、 $C(O)-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)-(C_5-C_{10})$  ヘテロ環、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_5-C_{10})$  ヘテロ環又は  $C(O)(C_1-C_6)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリールであり；

$R_7$  は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_6)$  アルキル、O- $(C_1-C_6)$  アルキル、 $(C_2-C_6)$  アルケニル又は  $R'$  であり；

$R_8$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_6)$  アルキルであり；

$m$  は、2、3 又は 4 であり；

20

$n$  は、1、2 又は 3 であり；そして

$L$  は O である；

化合物、又はその立体異性体及び／又は互変異性体及び／又はそれらの薬学的に許容される塩である。

【0056】

特に好ましい実施態様は、式 (I) の化合物であって、ここで、

$R_2$  は、H、 $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_3$  は、H、 $NH-(C_5-C_6)$  ヘテロアリール又は  $NH$ -フェニルであり；

$R_4$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_5$  は、H、 $(C_1-C_4)$  アルキル、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$  アルケニル、 $(C_6-C_{10})$  アリール、 $(C_1-C_2)$  アルキレン- $(C_6-C_{10})$  アリール又は  $(C_5-C_6)$  ヘテロアリールであり；

30

$R_6$  は、H、 $(C_3-C_6)$  シクロアルキル又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$R_6'$  は、H、 $(C_3-C_8)$  シクロアルキル、 $(C_1-C_8)$  アルキル、 $(C_1-C_3)$  アルキレン- $R'$ 、 $C(O)O-(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_1-C_6)$  アルキル、 $C(O)(C_3-C_6)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_5-C_6)$  ヘテロ環、 $C(O)(C_1-C_3)$  アルキレン- $(C_3-C_6)$  シクロアルキル、 $C(O)(C_1-C_3)$  アルキレン- $(C_5-C_6)$  ヘテロ環又は  $C(O)(C_1-C_3)$  アルキレンフェニルであり；

$R_7$  は、H、ハロゲン、CN、 $(C_1-C_4)$  アルキル、O- $(C_1-C_4)$  アルキル、 $(C_1-C_4)$  アルケニル、フェニル、シクロプロピル、 $(C_5-C_6)$  ヘテロアリールであり；

40

$R_8$  は、H、ハロゲン又は  $(C_1-C_4)$  アルキルであり；

$m$  は 3 であり；

$n$  は 1 であり；そして

$L$  は O である；

化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩である。

【0057】

実施態様において、本発明は、以下の化合物：

15) 1-[4-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロヘキシル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド；

16) 7-クロロ-6-(4-ピペリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-

50

イソキノリン-1-オン；

17) 7-クロロ-6-(4-モルホリン-4-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

19) 7-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

21) 7-クロロ-6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2H-イソキノリン-1-オン；

23) [4-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシルアミノ]-酢酸エチルエステル；

24) [4-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシルアミノ]-酢酸；

27) 7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

28) N-[4-(7-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-trans-シクロヘキシル]-3-ピペリジン-4-イル-プロピオンアミド；

29) N-[4-(7-メチル-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-trans-シクロヘキシル]-2-ピペリジン-4-イル-アセトアミド；

30) N-[4-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシル]-3-ピペリジン-4-イル-プロピオンアミド；

31) N-[4-(7-クロロ-1-オキソ-1, 2-ジヒドロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシル]-2-ピペリジン-4-イル-アセトアミド；

43) 6-((1S, 3S)-3-アミノ-シクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

44) 6-((1S, 3S)-3-アミノ-シクロペンチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

45) 6-((1S, 3R)-3-アミノ-シクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

46) 6-((1S, 3R)-3-アミノ-シクロペンチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

47) 6-(cis-4-アミノ-シクロヘプチルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン；又は

48) 7-クロロ-6-(cis-4-アミノ-シクロヘプチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

のグループから独立に選択される式(I)の化合物若しくは式(I')の化合物、又はそれらの立体異性体及び/又はそれらの薬学的に許容される塩に関する。

#### 【0058】

別の実施態様において、本発明は、以下の化合物：

49) 6-(cis-4-アミノ-シクロヘプチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン；

54) 6-(3-アミノ-シクロブチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

55) cis-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

56) trans-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

62) 6-(5-アミノ-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン；

10

20

30

40

50

65) 5-(1-ベンジルオキシ-7-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-1-プロピル-シクロオクチルアミン;

66) 6-(5-アミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン;

68) 6-(5-ベンジル-アミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン;

69) 7-クロロ-6-(5-エチルアミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン;

70) 7-クロロ-6-(cis-3-イソプロピルアミノ-シクロブトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン;

71) 6-(3-cis-ベンジルアミノ-シクロブトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン;

72) 6-(3-trans-ベンジルアミノ-シクロブトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン;

73) 7-クロロ-6-(3-cis-ジベンジルアミノ-シクロブトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン;

74) 7-クロロ-6-(3-trans-ジベンジルアミノ-シクロブトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン; 又は

75) 7-クロロ-6-(3-trans-ジエチルアミノ-シクロブトキシ)-2H-イソキノリン-1-オン;

のグループから独立に選択される式(I)の化合物若しくは式(I')の化合物、又はそれらの立体異性体及び/又はそれらの薬学的に許容される塩に関する(参照のため、化合物番号が付与されている)。

#### 【0059】

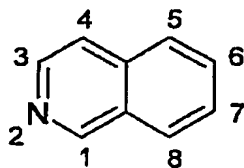
本発明のいかなる実施態様におけると同様に、本発明化合物の、好ましい、より好ましい、最も好ましい定義、又は典型的な定義を含む前述の実施態様において、1つ又はそれ以上の又は全ての基は、上記で特定された任意の好ましい、より好ましい、最も好ましい定義、又はその定義によって構成され、及び上記で特定された任意の1つ又はいくつかの意味を有することができる。

#### 【発明を実施するための形態】

#### 【0060】

イソキノリンの置換パターンは、IUPACの規則に基づいて付番される。

#### 【化13】



#### 【0061】

「式(I)又は(I')の化合物」という全ての言及は、これ以降、上で記載した式(I)又は(I')の化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩、及び/又はそれらの立体異性体、多形体及び溶媒和物を意味する。本明細書に記載した生理学的機能性誘導体もまた含まれる。

#### 【0062】

式(I)又は(I')の化合物の薬学的に許容される塩は、RemingtonのPharmaceutical Sciences (17th edition, page 1418 (1985))に記載されている有機及び無機の両方の塩を意味する。物理的、化学的安定性及び溶解性の故に、酸性基にとっては、とりわけ、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びアンモニウム塩が好ましく;塩基性基にとっては、とりわけ、マレイン酸、フマル酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、メチルスルホン酸、

10

20

30

40

50

塩酸、硫酸、リン酸の塩、又はカルボン酸若しくはスルホン酸の塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩、及び天然の塩基又はカルボン酸のアミノ酸の塩が好ましい。立体異性体を含んで、塩の生成が可能な式 (I) 又は (I') の化合物からの薬学的に許容される塩の製造は、それ自体公知の方法で行われる。式 (I) の化合物は、水酸化物、カーボネート、ビカーボネート、アルコラート及びアンモニアなどの塩基性試薬と、安定なアルカリ金属、アルカリ土類金属の塩、又は場合により置換されたアンモニウム塩を形成し、又は有機塩基、例えばトリメチル又はトリエチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン若しくはトリエタノールアミン、トロメタモール、又はその他塩基性アミノ酸、例えばリシン、オルニチン若しくはアルギニンと塩を形成する。式 (I) 又は (I') の化合物が塩基性基を有する場合、安定な酸付加塩は、また、強酸で製造することができる。本発明の化合物の薬学的に許容される好適な酸付加塩としては、塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸及び硫酸などの無機酸の塩、及び例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸及び酒石酸などの有機酸の塩がある。

#### 【0063】

薬学的に許容されないアニオンとの塩、例えば、トリフルオロ酢酸塩も、同様に、薬学的に許容される塩の製造又は精製のための、及び／又は非治療用途、例えば、イン・ビトロ用途への使用のための有用な中間体として、本発明の構成の範囲内に属する。

#### 【0064】

本明細書で使用される用語「生理学的機能性誘導体」は、本発明の式 (I) 又は (I') の化合物の生理学的に許容される任意の誘導体、例えばヒトのような哺乳類に投与した場合、式 (I) 又は (I') の化合物又はその活性代謝物を（直接に又は間接に）形成することができる、N-オキシド体を意味する。

#### 【0065】

生理学的機能性誘導体としては、例えば H. Okada et al., Chem. Pharm. Bull. 1994, 42, 57-61 に記載されているような、本発明の化合物のプロドラッグも含まれる。その様なプロドラッグは、生体内で本発明の化合物に代謝され得る。これらのプロドラッグは、それ自身活性であっても、そうでなくても良い。

#### 【0066】

本発明は、それらの立体異性体の形態における、式 (I) 又は (I') の化合物に関し、これらの化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物、純粋エナンチオマー及びジアステレオマー及びそれらの混合物を含む。

#### 【0067】

本発明の化合物は、また、種々の多形の形態、例えば非晶性、結晶性の多形の形態として存在し得る。本発明の化合物の全ての多形の形態は、本発明の構成の範囲内に属し、そして本発明の更なる側面でもある。

#### 【0068】

基又は置換基が、式 (I) 又は (I') の化合物内に 1 回以上現れる場合、それらは、全て、互いに独立に、記載の意味を有し、そして同一であっても、異なっても良い。

#### 【0069】

用語 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) アルキル、及びそれらに対応するアルキレン置換基は、線状、即ち、直鎖状又は分枝鎖状であっても良く、そして 1、2、3、4、5、6、7 又は 8 個の炭素原子を、それぞれ有する炭化水素残基として当然に理解される。このことは、また、アルキル基が別の基の置換基として存在する場合、例えばアルコキシ基 (O-アルキル)、S-アルキル又は -O (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O-、アルコキシカルボニル基又はアリアルアルキル基の場合にも当てはまる。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル又はヘキシル；全てのこれらの基の n-異性体：イソプロピル、イソブチル、1

ーメチルブチル、イソペンチル、ネオペンチル、2, 2-ジメチルブチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、イソヘキシル、sec-ブチル、tert-ブチル又はtert-ペンチルがある。アルキル又はアルキレン基は、特に他の記述のない限り、1回又はそれ以上ハロゲン化されても良く、例えばアルキル基はフッ素化、例えばペルフルオロ化されても良い。ハロゲン化アルキルの例としては、 $\text{CF}_3$ 及び $\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、 $\text{SCF}_3$ 又は $-\text{O}- (\text{CF}_2)_2 -\text{O}-$ がある。

#### 【0070】

アルケニルとしては、例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル(=アリル)、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、5-ヘキセニル又は1, 3-ペンタジエニルがある。

#### 【0071】

アルキニルとしては、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル(=プロパルギル)又は2-ブチニルがある。

#### 【0072】

ハロゲンは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

#### 【0073】

( $\text{C}_3-\text{C}_8$ ) シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル又はシクロオクチルなどの、3、4、5、6、7又は8個の環炭素原子を有するシクロアルキル基であり、それはまた置換されていてもよく、及び/又は例えばシクロペンテニル又はシクロヘキセニルのように1又は2個の二重結合(不飽和シクロアルキル基)を含んでいてもよく、任意の炭素原子を経由して結合可能である。

#### 【0074】

( $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ ) アリール基は、芳香族環、又は縮合した、さもなくば連結した2つの芳香族環を含む環系、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニル、テトラヒドロナフチル、 $\alpha$ -又は $\beta$ -テトラロン-、インダニル-又はインダン1オン-イル基を意味する。好ましい( $\text{C}_6-\text{C}_{10}$ ) アリール基は、フェニルである。

#### 【0075】

( $\text{C}_5-\text{C}_{10}$ ) ヘテロ環基は、1個又はそれ以上の炭素原子が、1個又はそれ以上のヘテロ原子、例えば1、2又は3個の窒素原子、1又は2個の酸素原子、1又は2個の硫黄原子、又は異なったヘテロ原子の組合せで置き換えられ得る、単環又は二環系を意味する。ヘテロ環残基は、いかなる位置においても、例えば1-位、2-位、3-位、4-位、5-位、6-位、7-位又は8-位においても結合可能である。( $\text{C}_5-\text{C}_{10}$ ) ヘテロ環基は、(1) 芳香族[=ヘテロアリール基]又は(2) 飽和型、又は(3) 芳香族/飽和混合型であっても良い。

#### 【0076】

好適な( $\text{C}_5-\text{C}_{10}$ ) ヘテロ環基としては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、フラニル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、クロマニル、クロメニル、クロメン-2-オンイル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]-テトラヒドロフラン、フリル、フラザニル、ホモモルホリニル、ホモピペラジニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル(ベンゾイミダゾリル)、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナ

10

20

30

40

50

ントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プロリニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6H-1, 2, 5-チアダジニル、チアゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、チエニル、トリアゾリル、テトラゾリル及びキサンテニルが挙げられる。ピリジルは、2-、3-及び4-ピリジルのいずれをも意味する。チエニルは、2-チエニル及び3-チエニルの両者を意味する。フリルは、2-及び3-フリルの両者を意味する。また、含まれるものにはこれらの化合物の対応するN-オキシド体、例えば1-オキシ-2-、3-又は4-ピリジルがある。

【0077】

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環残基における置換は、空いている炭素原子又は窒素原子上で起こり得る。

【0078】

(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環残基の好ましい例は、ピラジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラゾリル、モルホリニル、ピロリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、チエニル、ベンゾフリル、キノリニル、テトラゾリル及びトリアゾリルである。好ましい(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環残基は、(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>) ヘテロ環基である。

【0079】

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール及び(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環基は、無置換、又は特に他の記述がない限り、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、N<sub>3</sub>、CN、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アリール、COOH、COO(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CONH<sub>2</sub>、CONH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CON[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>) シクロアルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-OH、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-NH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルケニル、(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>) アルキニル、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、O-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、SO<sub>3</sub>H、SO<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、S-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル；SO-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、SO<sub>2</sub>-N=CH-N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、C(NH)(NH<sub>2</sub>)、NH<sub>2</sub>、NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、NH-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、NH-SO<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O)-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル-C(O)-NH-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環から独立に選択される好適な基で、1回又はそれ以上、好ましくは1~3回置換され、ここで、(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール又は(C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環は、ハロゲン、OH、NO<sub>2</sub>、CN、O(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、NH<sub>2</sub>、NH(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、N[(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル]<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、COOH、C(O)O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、CONH<sub>2</sub>、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-O-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) アルキレン-(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールから独立に選択される基で1~3回置換されても良く；又はここで(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリールは、O-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) アルキレン-O基で、隣接して置換され、それにより、酸素原子が結合する炭

10

20

30

40

50

素原子と一緒に5～8員環を形成する。 $(C_6-C_{10})$ アリール及び $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環基のアリール又はヘテロ環置換基は、アリール又はヘテロ環を含む基で更に置換されなくともよい。

#### 【0080】

$(C_6-C_{10})$ アリール基に対する好ましい置換基としては、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $O$ -フェニル、フェニル、 $C(O)O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $C(O)OH$ 、 $C(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン、 $NO_2$ 、 $SO_2NH_2$ 、 $CN$ 、 $SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル、 $SO_2N=CH-N[(C_1-C_6)$ アルキル] $_2$ 、 $NH-SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル、 $NH_2$ 、 $NHC(O)(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキル- $OH$ 、 $C(O)N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $CONH(C_1-C_6)$ アルキル、 $C(O)NH_2$ 、 $N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $(C_6-C_{10})$ アリールがあり、ここで、 $(C_6-C_{10})$ アリールは、更に1～3回、好ましくは1回、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $(C_6-C_{10})$ アリール、 $O(C_1-C_6)$ アルキル $(C_6-C_{10})$ アリールで置換されても良く、又は $O-(C_1-C_4)$ アルキレン- $O$ 基で隣接して置換されても良く、それにより、酸素原子が結合する炭素原子と一緒に5～8員環を形成する。 $(C_6-C_{10})$ アリールに対するより好ましい置換基は、ハロゲン、 $CN$ 、フェニル、 $O$ -フェニル、 $NH-C(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、特に $NH-C(O)-CH_3$ ； $C(O)-(C_1-C_4)$ アルキル、特に $C(O)-OCH_3$ ； $(C_1-C_4)$ アルキル、特に $CH_3$ 又は $CF_3$ ； $O-(C_1-C_4)$ アルキル、特に $O-CH_3$ ； $SO_2-NH_2$ 、 $SO_2-(C_1-C_4)$ アルキル、特に $SO_2-CH_3$ 若しくは $SO_2-CF_3$ ；又は $SO_2N=CH-N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 、特に $SO_2N=CH-N(CH_3)_2$ である。

#### 【0081】

一置換フェニル基において、置換基は、2-位、3-位、4-位に位置することが可能であり、3-位及び4-位が好ましい。フェニル基が2個の置換基を有する場合、それらは、2, 3-位、2, 4-位、2, 5-位、2, 6-位、3, 4-位、又は3, 5-位に位置することが可能である。3個の置換基を有するフェニル基において、置換基は、2, 3, 4-位、2, 3, 5-位、2, 3, 6-位、2, 4, 5-位、2, 4, 6-位又は3, 4, 5-位に位置することが可能である。

#### 【0082】

フェニル基に関する上記の説明は、フェニル基から誘導される二価の対応する基、例えば無置換、又は置換された1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン又は1, 4-フェニレンであるフェニレン基にも当てはまる。上記の説明は、また、アリールアルキレン基におけるアリールサブ基にも、対応して当てはまる。無置換、又はアリールサブ基及びアルキレンサブ基に置換されたアリールアルキレン基の例としては、ベンジル、1-フェニルエチレン、2-フェニルエチレン、3-フェニルプロピレン、4-フェニルブチレン、1-メチル-3-フェニルプロピレンがある。

#### 【0083】

$(C_5-C_{10})$ ヘテロ環基についての好ましい置換基は、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン-フェニル、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環、 $(C_1-C_4)$ アルキレン $N[(C_1-C_4)$ アルキル] $_2$ 又は $(C_6-C_{10})$ アリールであり、ここで、 $(C_6-C_{10})$ アリールは、更に、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $O-(C_1-C_4)$ アルキル、 $(C_1-C_4)$ アルキレン- $O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $O(C_1-C_6)$ アルキル $(C_6-C_{10})$ アリールで置換されても良く、又は $O-(C_1-C_4)$ アルキレン- $O$ により、隣接して置換されても良く、それにより、酸素原子に結合する炭素原子と一緒に5～8員環を形成する。 $(C_5-C_{10})$ ヘテロ環基に対するより好ましい置換基は、 $(C_1-C_4)$ アルキル、 $O(C_1-C_4)$ アルキル、ハロゲン又はフェニルであり、ここで、フェニルは、更に1～3回、好ましくは1回、ハロゲン、 $(C_1-C_4)$ アルキル又は $O-(C_1-$

10

20

30

40

50



C<sub>4</sub>) アルキルで置換されても良い。

【0084】

(C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>) アリール及び (C<sub>5</sub>-C<sub>10</sub>) ヘテロ環基の、一般的な及び好ましい置換基は、上に記載した R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>、R<sub>5</sub>、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、n、m 及び L の一般的な及び好ましい定義と組み合わせても良い。

【0085】

従って本発明は、また、医薬（又は薬剤）として使用するための、式 (I) 又は (I') の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又はそれらのプロドラッグに関し、そしてまた、Rhoキナーゼ及び／又はミオシン軽鎖ホスファターゼのRhoキナーゼ媒介リン酸化に関連する疾患、即ち高血圧、肺高血圧、高眼圧、網膜症及び緑内障、末梢循環障害、末梢動脈閉塞性疾患 (PAOD)、冠状動脈性心疾患、狭心症、心肥大、心不全、虚血性疾患、虚血性臓器不全（末端器官損傷）、肺線維症、肝線維症、肝不全、高血圧誘発性、非高血圧誘発性及び糖尿病性の腎症を含む腎症、腎不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、臓器肥大、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、成人呼吸窮迫症候群、血栓疾患、発作 (stroke)、脳血管攣縮、脳虚血、疼痛、例えば神経因性疼痛、神経変性、脊髄損傷、アルツハイマー病、早産、勃起障害、内分泌機能異常、動脈硬化症、前立腺肥大、糖尿病及び糖尿病合併症、メタボリックシンドローム、血管再狭窄、アテローム性動脈硬化症、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨粗鬆症などの骨障害、細菌による消化管感染症、敗血症、がん発生及び進行、例えば乳房、結腸、前立腺、卵巣、脳及び肺のがん及びそれらの転移を治療及び／又は予防する薬剤を製造するための、式 (I) 又は (I') の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又はそれらのプロドラッグの使用に関する。

【0086】

更に本発明は、式 (I) 又は (I') の少なくとも1つの化合物及び／又はその薬学的に許容される塩の有効量、並びに薬学的に許容される担体、即ち1つ又はそれ以上の薬学的に許容される担体物質（又はビヒクル）及び／又は添加物（又は添加剤）を含む医薬製剤（又は医薬組成物）に関する。

【0087】

薬剤は、例えばピル、錠剤、ラッカー錠剤 (lacquered tablets)、コーティング錠、顆粒剤、ゼラチン硬カプセル剤及びゼラチン軟カプセル剤、液剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又はエアゾール混合物の形態で、経口投与することができる。また一方、投与は直腸経路で、例えば坐剤の形態で、又は非経口的に、例えば静脈内、筋肉内若しくは皮下経路で、注射用液剤若しくは注入用液剤、マイクロカプセル剤、インプラント剤若しくはロッド剤、又は経皮的に若しくは局所的に、例えば軟膏剤、液剤若しくはチンキ剤の形態で、又は他の方法により、例えばエアゾール剤若しくは鼻スプレー剤の形態でも実施可能である。

【0088】

本発明の薬剤は、それ自体公知で当業者によく知られた方法で製造されるが、薬学的に許容される不活性な無機及び／又は有機担体物質及び／又は添加物が式 (I) 又は (I') の化合物及び／又はその（それらの）薬学的に許容される塩及び／又はその（それらの）プロドラッグに加えて使用される。丸剤、錠剤、コーティング錠及びゼラチン硬カプセルの製造では、例えば乳糖、コーンスターチ又はその誘導体、タルク、ステアリン酸又はその塩などを使用することが可能である。ゼラチン軟カプセル及び坐剤の担体物質は、例えば脂肪、ろう、半固体及び液体ポリオール、天然油又は硬化油などである。液剤、例えば注射用液剤、又は乳剤若しくはシロップ剤の製造に好適な担体物質は、例えば水、生理食塩水、アルコール、グリセリン、ポリオール、ショ糖、転化糖、ブドウ糖、植物油などである。マイクロカプセル、インプラント剤又はロッド剤に好適な担体物質は、例えばグリコール酸と乳酸との共重合体である。薬剤は、通常約0.5から90質量%の式 (I) 又は (I') の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩及び／又はそれらのプロドラッグを含む。薬剤中の式 (I) 又は (I') の活性成分及び／又はその薬学的に許容

される塩及び／又はそのプロドラッグの量は、通常約0.5から約1000mg、好ましくは約1から約500mgである。

#### 【0089】

式(I)又は(I')の活性成分及び／又はそれらの薬学的に許容される塩及び担体物質に加えて、薬剤は、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、保存剤、甘味剤、着色剤、着香剤、芳香剤、増粘剤、希釈剤、緩衝物質、溶剤、可溶化剤、デポ効果を達成する物質、浸透圧を変える塩、コーティング剤又は抗酸化剤などの1つ又はそれ以上の添加物を含む。それらは、2つ又はそれ以上の式(I)又は(I')の化合物及び／又はそれらの薬学的に許容される塩を含むこともできる。薬剤が2つ又はそれ以上の式(I)の化合物を含む場合には、個々の化合物の選択は薬剤の特定の全体の薬理学的プロファイルを目標とすることができる。例えば、より短時間作用型の高活性化合物はより低活性の長時間作用型化合物と併用してもよい。式(I)又は(I')の化合物における置換基の選択に関して許容される柔軟性は、化合物の生物学的又は物理化学的性質の少なからぬコントロールを可能にし、それゆえこのような所望化合物の選択を可能にする。更に、少なくとも1つの式(I)の化合物及び／又はその薬学的に許容される塩に加えて、薬剤は1つ又はそれ以上の他の治療的又は予防的活性成分を含むこともできる。

10

#### 【0090】

式(I)又は(I')の化合物を使用する場合、医師には通例で知られているように、その用量は広い限界内で変動可能であり、各個体の症例において個体の状態(condition)に適しているものでなければならない。それは、例えば使用される特定の化合物、治療しようとする疾患の性質と重症度、投与様式とスケジュール、又は急性若しくは慢性状態を治療するのか、若しくは予防を行なうのかに依存する。一般的に、約75kgの体重の成人で所望する結果を達成するための1日用量は、約0.01から約100mg/kgであり、好ましくは約0.1から約50mg/kg、特に約0.1から約10mg/kgである(各場合で体重kg当りのmgとして)。1日用量は分割することができ、特に比較的大量の投与のケースでは、幾つかの、例えば2、3又は4回の部分投与に分割可能である。例によって、個体の挙動に依存して、適応の1日用量から上方又は下方にずらすことが必要なこともあり得る。

20

#### 【0091】

更に、式(I)の化合物は、他の化合物、特に式Iの化合物から得られる他の薬剤活性成分の、製造用の合成中間体として使用することができ、その成分は、例えば置換基の導入又は官能基の修飾によって式(I)の化合物から取得することができる。

30

#### 【0092】

一般に、カップリング反応で得られる生成物中になお存在する保護基は、次いで標準操作によって除去される。例えば、tert-ブチル保護基、特にアミノ基を保護する形態の1つであるtert-ブトキシカルボニル基は、トリフルオロ酢酸による処理で脱保護することができ、即ちアミノ基に変換することができる。既に説明したように、カップリング反応後は、官能基も好適な前駆体基から生成し得る。加えて、式(I)又は(I')の化合物の薬学的に許容される塩又はプロドラッグへの変換も、次いで公知の方法により行うことができる。

40

#### 【0093】

一般に、式(I)又は(I')の最終化合物又は中間体を含む反応混合物は後処理され、所望の場合、生成物は次いで当業者に公知の通常の方法で精製される。例えば、合成化合物は、結晶化、クロマトグラフィー若しくは逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)、又は例えば化合物のサイズ、電荷又は疎水性に基づく他の分離法などの既知の方法を用いて精製することができる。同様に、アミノ酸配列解析、NMR、IR及び質量分析法(MS)などのよく知られた方法を、本発明の化合物を確認するのに使用することができる。

#### 【0094】

イソキノリン類及びイソキノリノン類は、様々な方法を経由して合成し得る。以下の一

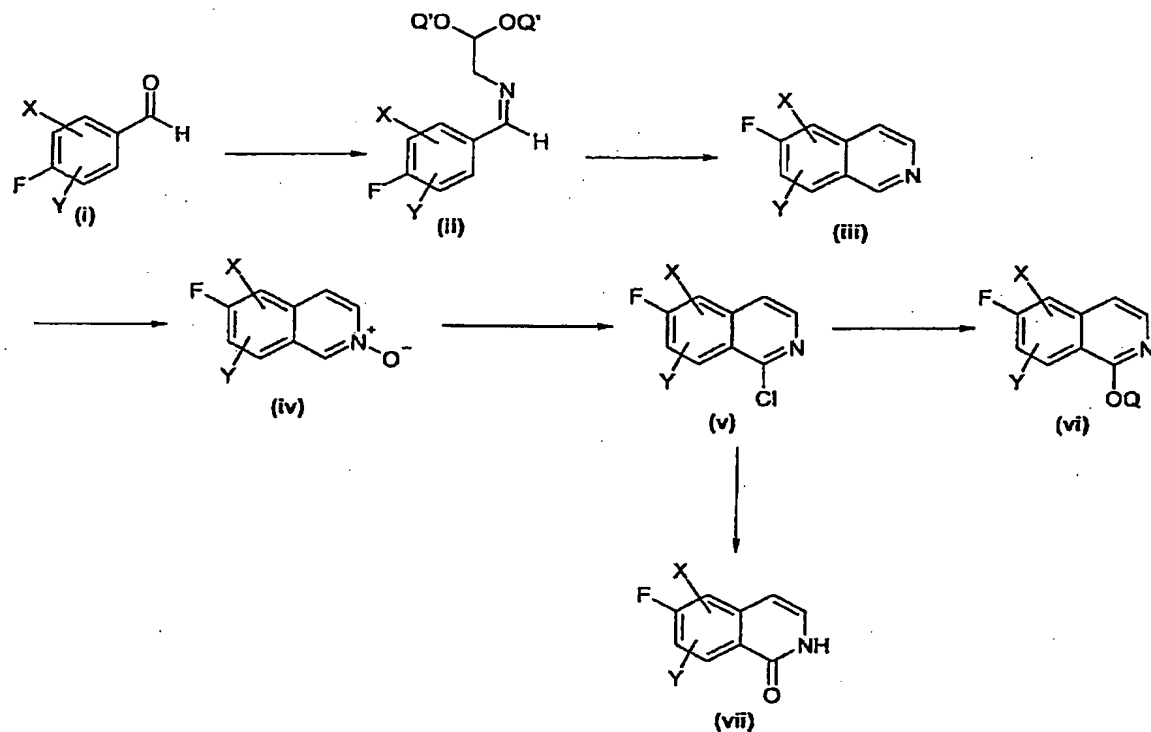
50

般的スキームはイソキノロン類を得る幾つかの可能な方法を説明するものであるが、本発明を限定するものではない。

【0095】

スキーム1：

【化14】



10

20

【0096】

好適に置換されたアルデヒド、例えば互いに独立に、好適な位置で結合したハロゲン、アルキル、アルコキシ又はハロゲンであるX又はYにより置換されたアルデヒドは、例えばトルエンスルホン酸又は別の適切な酸による酸触媒下で、THF、クロロホルム又はトルエンのような溶媒中で、例えばアミノアセトアルデヒドのアセタールのような好適な化合物と反応させることによりイミン (i i) (ここで、Q' は、例えばメチル又はエチルであってもよい) を生成させることができ、このイミンは、さらに、種々の方法によって環化してイソキノリン (i i i) にすることができる。これは、例えば、周囲温度から100℃の範囲の温度で、四塩化チタン、ハロゲン化第一鉄、ハロゲン化アルミニウムなどの好適なルイス酸によるルイス酸触媒反応によって、又は水素化ホウ素ナトリウムのような好適な還元剤の作用によってイミンを対応するアミンに還元し、該アミンを好適な酸クロライドとの反応によってアミド又はスルホンアミドに変換し、続いて適切なルイス酸の作用によって環化してイソキノリンにすることによって、なすことができる。次いで、イソキノリン (i i i) 自体を、過酸化水素、m-クロロ過安息香酸又はその他のような好適な酸化剤の作用により、室温又は昇温下で、対応するN-オキシド (i v) に変換することができる。次にN-オキシド (i v) は、それを五塩化リンの存在下又は不存在下でオキシ塩化リンのような試薬と反応させることによって1-クロロイソキノリン誘導体 (v) に変換することができる。この誘導体 (v) は、それを次いで水素化ナトリウムのような好適な塩基の存在下、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド又はその他のような好適な溶媒中で、メタノール、エタノール又はベンジルアルコールのような様々なアルコールQ-OHと反応させることによって、好適な1-アルコキシ誘導体に変換することができる。代替方法として、(v) は、酢酸アンモニウムのような試薬と反応させることによって、イソキノリノン誘導体 (v i i) に直接変換することができる。

30

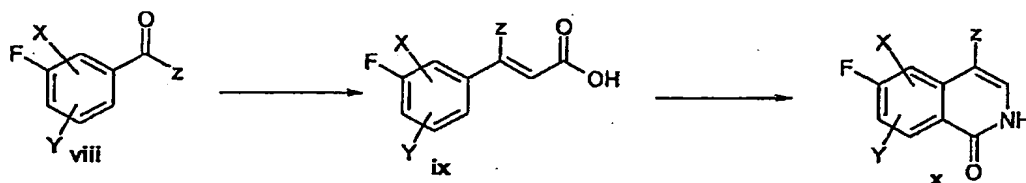
40

50

【0097】

スキーム2:

【化15】



10

【0098】

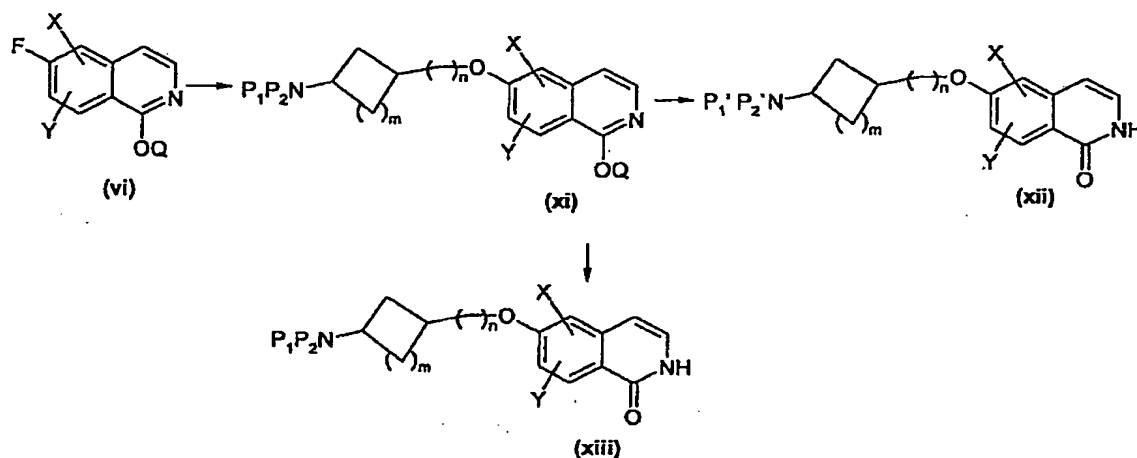
代替方法として、好適な3-ホルミル化又はアシル化フルオロベンゼン(viii)(ここで、zは、例えばH、又はメチル若しくはエチルのようなアルキルである)を、水素化ナトリウムのような好適な塩基の存在下で、トリエチルホスホノアセテートのような試薬と反応させることによって対応する桂皮酸エステルを得、このエステルを、続いて好適な溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム又は水酸化リチウムのような好適な塩基の作用によって開裂して酸(ix)を生成させることによって、イソキノリノンを得ることができる。次いで、(ix)は公知の方法によって対応する酸クロリドに変換することができ、この酸クロリドは、エーテル、クロロホルム又はアセトンのような好適な溶媒中、水の存在下又は不存在下で、アジ化ナトリウムと反応させることによって酸アジドに変換

20

【0099】

スキーム3:

【化16】



30

40

【0100】

上記で得られた6-フルオロイソキノロン、例えば(vi)は、DBU、炭酸セシウム又は水素化ナトリウムのような塩基の存在下で、好適なP1/P2置換アミノアルコール(ここで、P1/P2は、互いに独立に、例えばハロゲン、アルキル又はBoc若しくはフタロイルのような保護基である)と反応させて、対応するアルコキシ置換誘導体(xi)を得ることができる。結局のところ、この変換は合成の初期の段階で実施することができる(例えば、好適な中間体を反応させることによって)。当然ながら、これには、未保護イソキノロンの場合、塩基の存在下で、好適に置換されたアルキル又はハロゲン化ベンジルとの反応のような好適な方法によって、イソキノロン部分の窒素又は酸素の保護を必要

50

とする場合もある。

#### 【0101】

この方法に経て得られた (x i) のような生成物は、次いで遊離させるか、又は適切なアミノ官能基が存在する場合は、好適な溶媒中、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム又はシアノ水素化ホウ素ナトリウムのような還元剤の存在下で、且つモレキュラーシーブのような水吸収剤又は好適なオルトエステルの存在下で、好適なアルデヒド又はケトンと反応させることができる。このアミノ基は、例えば B o c 基の酸による除去のように、初期の段階で遊離させなければならない場合もある。更に、アミノ基は、トリエチルアミン又はヒューニツヒ塩基のような塩基の存在下で好適な酸クロリドと反応させることによって、又はトリエチルアミン又はヒューニツヒ塩基のような塩基、及び E D C、P y B O P 又は T O T U のようなカップリング試薬の存在下で、好適なカルボン酸と反応させることによって、アシル化することができる。

10

#### 【0102】

保護イソキノロンを使用する場合、所望のイソキノロン (x i i) を遊離させるためには使用した保護基の開裂が必要である。しかしながら、この遊離は、使用されるアルデヒド／ケトン及び使用される保護基の特性に応じて、還元的アミノ化の工程の前又は後で行なうことができる。

#### 【0103】

(x i i) のようなイソキノロン誘導体は、遊離塩基として、又は例えば塩酸塩、臭化素酸塩、リン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩又はフマル酸塩のような様々な塩として得ることができる。得られた塩は、それらをイオン交換クロマトグラフィーで処理するか、又は例えばアルカリ水で処理し、その後、例えばメチル-*t* e r t -ブチルエーテル、クロロホルム、酢酸エチル又はイソプロパノール／ジクロロメタン混合物などの好適な有機溶媒を用いて抽出し、続いて蒸発乾固するのいずれかにより、対応する遊離塩基に変換することができる。

20

#### 【0104】

上記のイソキノリン誘導体を製造する一般的な方法は、式 (I) 又は (I') の化合物の製造に容易に適合できる。以下の実施例において、本発明の化合物の製造をより詳細に概説する。

#### 【0105】

従って、以下の実施例は本発明の一部であり、本発明を説明することを目的とするものであるが、本発明を限定することを目的とするものではない。

30

#### 【0106】

当然ながら、本発明の様々な実施態様の活性に実質的に影響を与えない変更も、本明細書に開示された発明の範囲内に含まれる。

#### 【0107】

L C / M S - 方法：

方法 A：

固定相： Col YMC Jsphere、3 3 × 2  
 グラジエント： A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 . 4 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 4 . 4 分 )  
 流速： 1 m L / 分

40

方法 B：

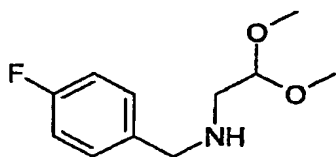
固定相： Col YMC Jsphere、3 3 × 2  
 グラジエント： A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 5 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 . 0 分 )  
 流速： 1 m L / 分

方法 C：

固定相： Col YMC Jsphere ODS H80、2 0 × 2  
 グラジエント： A C N : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A

50

- 4 : 9 6 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 4 分 )  
 流速 : 1 m L / 分
- 方法 D :  
 固定相 : Col YMC Jsphere、 3 3 × 2 . 1  
 グラジエント : Grad A C N + 0 . 0 8 % F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 1 % F A ( ギ酸 )  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 5 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 分 )  
 流速 : 1 . 3 m L / 分
- 方法 E :  
 固定相 : Col YMC Jsphere、 3 3 × 2  
 グラジエント : A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A 10  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 5 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 . 2 分 )  
 流速 : 1 . 3 m L / 分
- 方法 F :  
 固定相 : Col YMC-Pack Pro Jsphere、 3 3 × 2 . 1  
 グラジエント : Grad A C N + 0 . 0 1 % F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 1 % F A ( ギ酸 )  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 2 . 5 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 分 )  
 流速 : 1 . 3 m L / 分
- 方法 G :  
 固定相 : Col YMC Jsphere、 3 3 × 2 . 1  
 グラジエント : A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A 20  
 2 : 9 8 ( 0 分 ) ~ 2 : 9 8 ( 1 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 5 分 ) ~ 9 5 : 5  
 ( 6 . 2 5 分 )  
 流速 : 1 m L / 分
- 方法 H :  
 固定相 : Col YMC Jsphere ODS H80、 2 0 × 2  
 グラジエント : A C N : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A  
 7 : 9 3 ( 0 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 1 . 2 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 1 . 4 分 ) .  
 流速 : 1 m L / 分
- 方法 I :  
 固定相 : Waters XBridge C184 30  
 グラジエント : A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 5 : 9 5 ( 0 . 3 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 . 5 分 ) ~  
 9 5 : 5 ( 4 分 )  
 流速 : 1 . 3 m L / 分
- 方法 J :  
 固定相 : Col YMC Jsphere、 3 3 × 2  
 グラジエント : A C N + 0 . 0 5 % T F A : H<sub>2</sub>O + 0 . 0 5 % T F A  
 5 : 9 5 ( 0 分 ) ~ 5 : 9 5 ( 0 . 5 分 ) ~ 9 5 : 5 ( 3 . 5 分 ) ~  
 9 5 : 5 ( 4 分 )  
 流速 : 1 . 3 m L / 分 40
- 【 0 1 0 8 】  
 ( 2 , 2 - ジメトキシ - エチル ) - ( 4 - フルオロ - ベンジル ) - アミン ( 1 )  
 【 化 1 7 】



4 - フルオロベンズアルデヒド ( 1 2 . 4 g ) をトルエン ( 1 0 0 m L ) に溶解し、ア

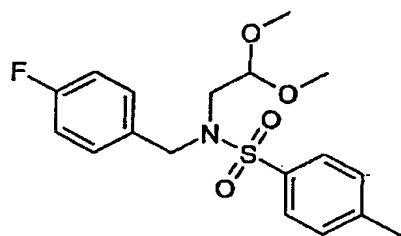
ミノアセトアルデヒドジメチルアセタール (10.5 g) 及び p-トルエンスルホン酸・一水和物 (1.9 g) をディーン・スターク装置で2時間反応させた。この溶液を冷却するにまかせ、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水、及びブラインで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発乾固した。粗生成物をエタノール (100 mL) に溶解した。水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g) を少量ずつ加えた。一夜攪拌を継続した。後処理のため、ガスの発生が見られなくなるまで酢酸を加えた。その後、この溶液を蒸発乾固し、ジクロロメタンに溶解し、水で2回洗浄した。有機層をブラインで抽出し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発乾固した。得られた粗生成物 (20 g) は更に精製することなく使用した。R<sub>t</sub> = 0.86分 (方法B)。検出質量: 282.1 (M-O Me<sup>-</sup>)、214.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0109】

N-(2,2-ジメトキシエチル)-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (2)

【化18】



20

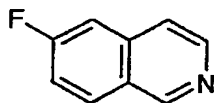
(2,2-ジメトキシエチル)-(4-フルオロベンジル)-アミン (1) (20 g) をジクロロメタン (120 mL) に溶解した。ピリジン (20 mL) を添加した。0℃で、ジクロロメタン中 p-トルエンスルホン酸クロリド (23.8 g) の溶液を滴下して加えた。反応液を室温に温まるにまかせ、変換が完了するまで攪拌を継続した。後処理のため、反応混合物を2Mの塩酸で2回、重炭酸ナトリウム溶液で2回、そしてブラインで1回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発乾固し、得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物2 (22.95 g) をオレンジ色の油状物質として得た。R<sub>t</sub> = 1.71分 (方法C)。検出質量: 336.1 (M-O Me<sup>-</sup>)。

30

【0110】

6-フルオロ-イソキノリン (3)

【化19】



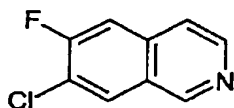
AlCl<sub>3</sub> (41.6 g) をジクロロエタン (400 mL) に懸濁させた。室温で、ジクロロメタン (150 mL) 中 N-(2,2-ジメトキシエチル)-N-(4-フルオロベンジル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド (2) (22.95 g) の溶液を加えた。室温で一夜攪拌を継続し、この溶液を氷上に注ぎ、層を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出し、次いで有機層を合わせて重炭酸ナトリウム溶液で2回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムを用いて乾燥し、蒸発乾固し、そして得られた粗生成物 (8.75 g) をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、化合物3 (2.74 g) を得た。R<sub>t</sub> = 0.30分 (方法C)。検出質量: 148.1 (M+H<sup>+</sup>)。

40

【0111】

7-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン (4)

【化20】



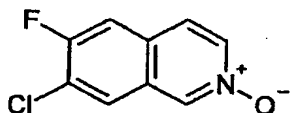
3-クロロ-4-フルオロベンズアルデヒドを出発物質として、6-フルオロイソキノリン(3)の合成のために使用した反応手順と類似の方法により、標題化合物を製造した。 $R_t = 0.77$ 分(方法A)。検出質量: 182.1 / 184.1 ( $M+H^+$ )。

【0112】

10

7-クロロ-6-フルオロイソキノリン2-オキシド(5)

【化21】



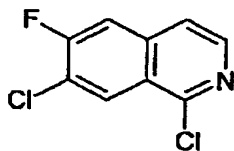
7-クロロ-6-フルオロイソキノリン(4)(25g、137.7ミリモル)をジクロロメタン(500ml)に溶解した。室温でm-クロロ過安息香酸(70%)(50.9g、206.5ミリモル)を加えて、変換が完全に達成されるまで室温で混合物を攪拌した。後処理のため、沈殿物を濾去し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。層を分離し、水相をジクロロメタンで2回抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。このように得られた固形物(18.4g)を、更に精製することなく使用した。 $R_t = 0.87$ 分(方法C)。検出質量: 198.1 / 200.1 ( $M+H^+$ )。

20

【0113】

1, 7-ジクロロ-6-フルオロイソキノリン(6)

【化22】



30

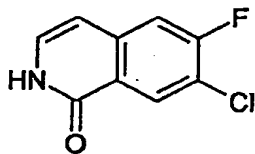
7-クロロ-6-フルオロイソキノリン2-オキシド(5)(2.6g、12.0ミリモル)を、 $POCl_3$ (40ml)中、還流下で4時間加熱した。混合物を室温に冷却した後、混合物を氷上に注いだ。水溶液をジクロロメタンで3回抽出した。有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させて標題化合物(2.91g)を得、この化合物を更に精製することなく使用した。 $R_t = 2.34$ 分(方法A)。検出質量: 216.0 / 218.0 ( $M+H^+$ )。

【0114】

7-クロロ-6-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン(7)

40

【化23】



1, 7-ジクロロ-6-フルオロイソキノリン(6)(41.13g、190.4ミリモル)を酢酸(670ml)に溶解した。酢酸アンモニウム(148.8g、1.90モル)を加えた後、溶液を100℃で攪拌した。3時間後、溶媒を減圧下で除去し、残留

50



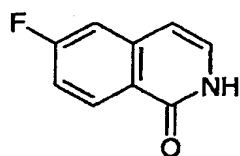
物を水に注いだ。水相をジクロロメタンで3回抽出し、有機層を合わせて飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、蒸発乾固した。粗生成物をエチル／ヘプタンから結晶化して、所望の生成物（収量：14.85 g）を得た。母液の蒸発及びシリカゲルクロマトグラフィーにより、更に4.5 gを得た。

沈殿物を濾過し、標題化合物（収量：9.91 g）を得た。 $R_t = 1.33$ 分（方法B）。検出質量：198.0 ( $M+H^+$ )。

【0115】

6-フルオロ-イソキノリノン（8）

【化24】



10

塩化チオニル（4.8 mL、90.3ミリモル、1.5当量）を、クロロホルム（44 mL）及びDMF（1 mL）中3-フルオロ珪皮酸（10 g、60.2ミリモル）の溶液に少量ずつ加えた。反応混合物を還流下に2.5時間加熱した。その後、溶媒を留去して粗製酸クロリド（収量：11.4 g）を得、これを更に精製することなく使用した。

【0116】

20

酸塩化物をアセトン（45 mL）に溶解した。0℃でNaN<sub>3</sub>（8.03 g、123.5ミリモル、2当量）を少量ずつ加えた。その後、温度を5℃未満に保ちながら水（41 mL）を加えた。反応液を、更に1.5時間攪拌した。その後、クロロホルム（55 mL）を加えた。水（80 mL）で洗浄し、次いでブライン（40 mL）でこの混合物を洗浄した。Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過後、ジフェニルエーテル（14 mL）を加えて、（加熱せず）減圧下で大部分のクロロホルムを除去した。クロロホルム全部の除去は避けるべきである。

【0117】

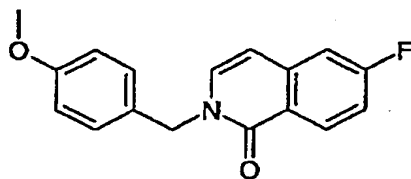
アジド、ジフェニルエーテル及び残留クロロホルムを含む溶液を、ジフェニルエーテル（97 mL）中トリブチルアミン（10 mL）の溶液に、260℃で15分以内に滴下しながら加えた。添加中に活発な反応が認められた。反応液を260℃で更に20分間攪拌した。室温に冷却後、n-ヘプタン（270 mL）を加えた。沈殿した生成物を濾過し、エーテルで洗浄して、標題化合物（5.65 g）を得た。MS（DCI）検出質量：164.0 ( $H+H^+$ )

30

【0118】

6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-イソキノリン-1-オン（9）

【化25】



40

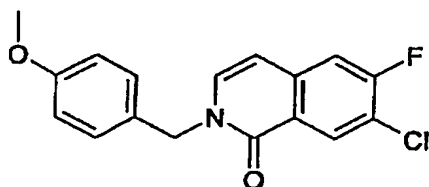
p-メトキシベンジルクロリド（169  $\mu$ L、1.24ミリモル、1.1当量）を、DMF（3 mL）中6-フルオロ-イソキノリノン（8）（200 mg、1.13ミリモル）及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（368 mg、1.36ミリモル、1.2当量）の懸濁液に加えた。混合物を2時間攪拌し、その後氷上に注いだ。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、そして乾燥して、標題化合物（300 mg）を得た。 $R_t = 1.76$ 分（方法B）。検出質量：284.14 ( $M+H^+$ )。

50

【0119】

7-クロロ-6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-イソキノリン-1-オン (10)

【化26】



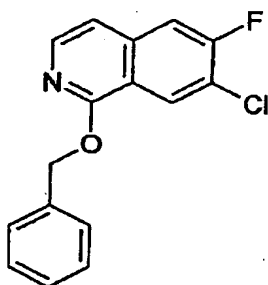
10

7-クロロ-6-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン (7) を出発物質として、6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-2H-イソキノリン-1-オン (9) について記載したプロトコールに従って、標題化合物を製造した。R<sub>t</sub> = 1.66分 (方法C)。検出質量: 318.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0120】

1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン (11)

【化27】



20

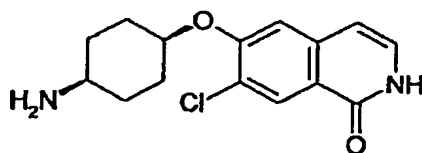
7-クロロ-6-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン (7) (14.74g、74.6ミリモル) を、トルエン (150ml) に溶解した。炭酸銀 (30.86g、111.9ミリモル) 及び臭化ベンジル (15.31g、89.5ミリモル) を加えた後、混合物を80℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を蒸発させた。残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させた。分取型HPLCによる最終精製により、標題化合物 (11.63g) を得た。R<sub>t</sub> = 2.51分 (方法B)。検出質量: 288.1 / 290.1 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0121】

6-(cis-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (12)

【化28】



40

cis-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル (2.19g、10.2ミリモル) をジメチルアセトアミド (20ml) に溶解した。アルゴン雰囲気下で水素化ナトリウム (60%) (814mg、20.4ミリモル) を加えて、この混合物を室温で攪拌した。30分後、ジメチルアセトアミド (5ml) 中1, 7-ジクロロ-6-フルオロイソキノリン (6) (2.0g、9.26ミリモル) の溶

50

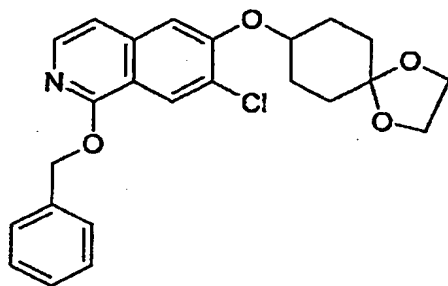
液を加え、室温で攪拌を継続した。1時間後、ベンジルアルコール（2.0 g、18.5ミリモル）及び水素化ナトリウム（60%）（740 mg、18.5ミリモル）を加えた。反応液を室温で2時間攪拌した後80℃で30分間攪拌し、完全に変換を達成した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。硫酸マグネシウム上で乾燥後、有機層を蒸発させて、粗製中間体、cis-[4-(1-ベンジルオキシ-7-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロヘキシル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル（4.44 g）を得た。中間体を室温でメタノールに溶解し、2NのHClで処理した。2日間攪拌した後、水酸化ナトリウムを加えて、反応混合物をアルカリ性pHに調整した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をエタノール中で攪拌した。濾液の濾過及び蒸発により固形物を得、これを分取型HPLCにより精製した。得られたトリフルオロ酢酸塩を2NHClに溶解した。最終の凍結乾燥により、標題化合物（433 mg）を塩酸塩として得た。 $R_t = 0.89$ 分（方法B）。検出質量：293.2/295.2 ( $M+H^+$ )。

10

【0122】

1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-イソキノリン(13)

【化29】



20

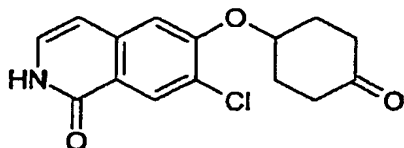
ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オール（1.26 g、8.34ミリモル）をジメチルアセトアミド（50 ml）に溶解し、水素化ナトリウム（60%）（695.2 mg、17.4ミリモル）を加えた。室温で30分間攪拌後、ジメチルアセトアミド（50 ml）中1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン（2.0 g、6.95ミリモル）の溶液を加えて、室温で攪拌を継続した。1時間後、減圧下で溶媒を除去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウム上で乾燥し、そして蒸発させて、粗生成物（3.30 g）を得、この粗生成物を、更に精製することなく使用した。 $R_t = 2.05$ 分（方法C）。検出質量：426.5 ( $M+H^+$ )。

30

【0123】

7-クロロ-6-(4-オキソシクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(14)

【化30】



40

1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカ-8-イルオキシ)-イソキノリン(13、粗生成物)（3.30 g）を、室温で6NのHCl/アセトン（1:2）（30 ml）中で攪拌した。3時間後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液に注ぎ、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥

50

し、蒸発させた。粗生成物を分取型HPLCで精製した。 $R_t = 1.34$ 分(方法B)。  
検出質量: 292.0 ( $M+H^+$ )。

【0124】

7-クロロ-6-(4-オキソシクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(14)を出発物質として、以下に記載する一般手順と同様にして、以下の化合物を塩酸塩として合成した。

【0125】

還元的アミノ化反応の一般法:

好適なアミン(0.46ミリモル)をメタノール(10ml)に溶解した。モレキュラージープ4オングストローム、トリエチルアミン(92.3mg、0.57ミリモル)、酢酸(273.8mg、4.56ミリモル)及びケトン(14)(0.57ミリモル)を添加した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム溶液(86.0mg、1.37ミリモル)を滴下しながら加え、変換が完全に達成されるまで室温で混合物を攪拌した。いくつかのケースでは、完全な変換を達成するため、混合物を70℃に加熱する必要があった。生成物を単離するため、溶液を濾過し、減圧下で溶媒を除去した。残留物をジクロロメタンに溶解し、1NのNaOH及び飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸発させた。モノー、または得られた場合ビスアルキル化生成物を、分取型HPLCにより精製するか、又はメタノール性HClから沈殿させた。

【0126】

得られたトリフルオロアセテートを2NのHCl/メタノール中で攪拌し、蒸発させ、水に溶解し、凍結乾燥して、所望の生成物を塩酸塩として得た。Boc-保護生成物は、0.1%TFAを含んだHPLCの生成物画分の蒸発中、又はその後の2NのHCl/メタノール中での攪拌中に脱保護された。表1を参照。

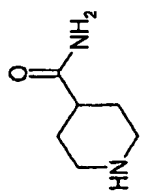
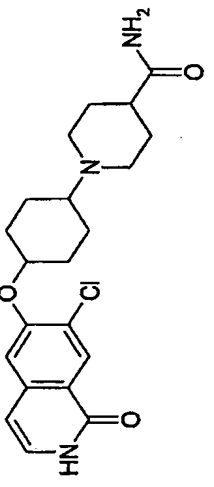
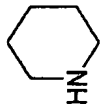
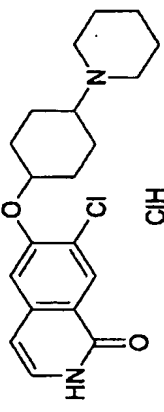
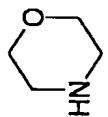
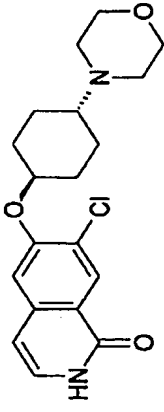
【0127】

10

20

【表 1】

表-1

実施例	アミン	生成物	注	化学名	[M+H] <sup>+</sup> / [g/mol]	R <sub>t</sub> / [min]	方法
15			シス/トランス 混合物	1-[4-(7-クロロ -1-オキシノ-1, 2- ジヒドロ-イソキノリン -6-イルオキシ)-シ クロヘキシル]-ピペリ ジン-4-カルボキ酸ア ミド	404.1	0.92	B
16			シス/トランス 混合物	7-クロロ-6-(4- ピペリジン-1-イル- シクロヘキシルオキシ) -2H-イソキノリン- 1-オン	361.1	1.08	B
17			2N HClと共に 還元的アミノ化の粗 生成物を撹拌して、単 離したトランス異性 体。 沈澱物を濾過して純 粋なトランス異性体 を得た。	7-クロロ-6-(4- モルホリン-4-イル- シクロヘキシルオキシ) -2H-イソキノリン- 1-オン	363.2	1.07	B

10

20

30

40

【表 2】

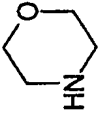
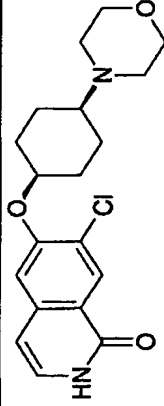
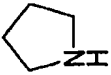
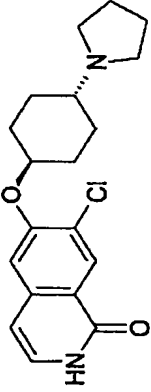
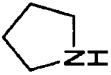
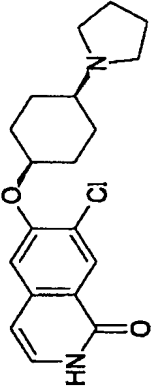
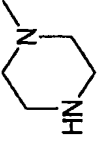
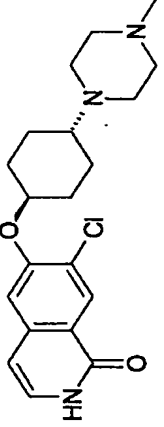
実施例	アミン	生成物	注	化学名	[M+H] <sup>+</sup> / [g/mol]	R <sub>f</sub> / [min]	方法
18			実施例 17 の母液を分取型 HPLC で精製し、2:1 比 (シス/トランス) の生成物を得た。	7-クロロ-6-(4-モルホリン-4-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-インキノリン-1-オン	363.1	0.95	B
19			分取型 HPLC でシス及びトランス異性を分離；得られたトランス異性は、約 80% の純度であった。	7-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-インキノリン-1-オン	347.1	1.02	B
20			分取型 HPLC でシス及びトランス異性を分離；得られたシス異性は、>95% の純度であった。	7-クロロ-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-インキノリン-1-オン	347.1	0.97	B
21			分取型 HPLC でシス及びトランス異性を分離；得られたトランス異性は、約 80% の純度であった。	7-クロロ-6-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-シクロヘキシルオキシ]-2H-インキノリン-1-オン	376.2	0.81	B

表 1 (続き)

【 0 1 2 9 】

10

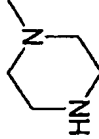
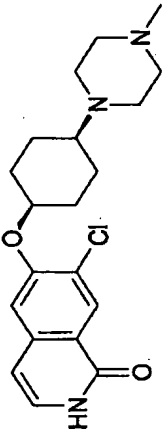
20

30

40

【表 3】

表 1 (続き)

実施例	アミン	生成物	注	化学名	[M+H] <sup>+</sup> / [g/mol]	R <sub>t</sub> / [min]	方法
22			分取型HPLCでシ ス及びトランス異性 体を分離； 得られたシス異性体 は、約75%の純度で あった。	7-クロロ-6-[4- (4-メチル-ピペラジ ン-1-イル)-シクロ ヘキシルオキシ]-2H -イソキノリン-1-オ キシ	376.1	0.82	B

10

20

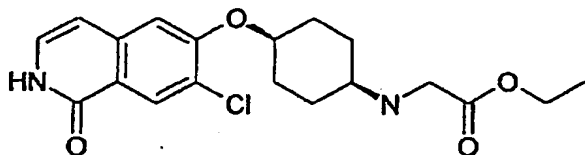
30

40

50

[4-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシルアミノ]-酢酸・エチルエステル(23)

【化31】



6-cis-(4-アミノ-シクロヘキシルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン(12)(300mg、0.91ミリモル)をメタノール(20ml)に溶解し、還元的アミノ化反応の一般法に従って、グリオキシル酸エチルエステル(258mg、1.14ミリモル)で処理した。完全な変換を達成するため、グリオキシル酸エチルエステル(5当量)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.5当量)を34時間に亘って少量ずつ加え、5時間反応させた後に温度を60℃に上げ、反応を完了させた。濾過後、反応溶液を蒸発させた。残留物をジクロロメタンに溶解し、1NのNaOH及び飽和NaCl溶液で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、蒸発させた。そうして得られた粗生成物は、更に精製することなく次の反応に使用した。R<sub>t</sub>=0.81分(方法C)。検出質量:365.4(M+H<sup>+</sup>、メチルエステル、メタノールを溶媒として使用したため)、0.87分。(方法C)。検出質量:379.4(M+H<sup>+</sup>、エチルエステル、標題化合物)。

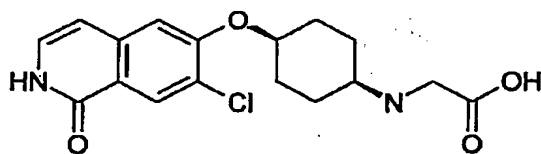
10

20

【0131】

[4-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシルアミノ]-酢酸(24)

【化32】



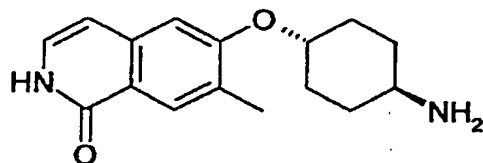
30

[4-(7-クロロ-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-6-イルオキシ)-cis-シクロヘキシルアミノ]-酢酸エチルエステル(23、粗生成物)(185mg)をメタノール(2ml)に溶解した。2NのNaCO<sub>3</sub>-溶液(2ml)を加えた後、溶液を室温で1.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を分取型HPLCで精製し、これによりトリフルオロアセテートとして標題化合物が得られた。R<sub>t</sub>=0.91分(方法B)。検出質量:351.3(M+H<sup>+</sup>)。

【0132】

6-(trans-4-アミノ-シクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(25)

【化33】



40

【0133】

a) 6-フルオロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

アセトン(80ml)中3-フルオロ-4-メチル-珪皮酸(10.0g、55.5ミ

50



リモル)の溶液に、0℃でアセトン(10 ml)中のトリエチルアミン(6.74 g、66.6ミリモル)を加え、続いてエチルクロロホルメート(7.83 g、72.2ミリモル)を加えた。0~5℃で2時間攪拌した後、水(9.5 ml)中アジ化ナトリウム(4.0 g、61.1ミリモル)の溶液を加えた。更に1時間攪拌後、反応混合物を氷水(200 ml)に注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ジフェニルエーテル(40 ml)を加え、減圧下でクロロホルムを注意深く除去した。その後、残留物を予め245℃に加熱しておいたジフェニエーテル(50 ml)に滴下しながら加えた。添加の完了後、230~250℃で更に1時間攪拌した。150℃に冷却後、反応混合物をヘプタン(270 ml)に注ぎ、氷浴で更に冷却後、沈殿生成物を吸引により濾過し、6-フルオロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(4.1 g)を得た。

10

## 【0134】

b) 6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

DMF(80 ml)中6-フルオロ-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(9.17 g、51.8ミリモル)の溶液に、炭酸セシウム(20.2 g、62.1ミリモル)を加え、その後4-メトキシベンジルクロリド(8.92 g、56.9ミリモル)を加えた。室温で90分間攪拌後、反応混合物を水(600 ml)に注ぎ、1時間攪拌し、それから沈殿した生成物を吸引により単離した。母液から、ヘプタン/酢酸エチル(80:20)を用いたクロマトグラフィーにより、追加の生成物を単離した。生成物を合わせて酢酸エチルから再結晶化し、6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(8.39 g)を得た。

20

## 【0135】

c) 6-(trans-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

ジメチルアセトアミド(20 ml)中trans-4-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩(1.48 g、9.75ミリモル)の溶液に、水素化ナトリウム(60%) (1.95 g、48.77ミリモル)を加え、混合物を15分間攪拌した。続いて、ジメチルアセトアミド(30 ml)中の6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(2.90 g、9.75ミリモル)を加え、反応混合物を80℃で2日間加熱した。冷却後、混合物を氷水(300 ml)に注ぎ、沈殿した粗生成物をクロマトグラフィーにより精製した。最初に未反応の出発物質を酢酸エチル/ヘプタン(2:1)で溶離し、最後に所望の生成物を純メタノールで溶離して、6-(trans-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(1.98 g)を得た。

30

## 【0136】

d) 6-(trans-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(25)

6-(trans-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(2.64 g、6.7ミリモル)及びトリフルオロ酢酸(15.3 g、134.5ミリモル)を、マイクロ波オーブン中、150℃で2時間加熱した。過剰なトリフルオロ酢酸を減圧下で留去し、残留物を1M塩酸塩(130 ml)で希釈した。水相をジクロロメタンで3回洗浄し、その後凍結乾燥して塩酸塩を得、この塩酸塩をイソプロパノールから再結晶化した。これにより6-(trans-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(25)(1.1 g)を塩酸塩として得た。 $R_t = 0.92$ 分(方法B)。検出質量: 273.22 (M+H<sup>+</sup>)。

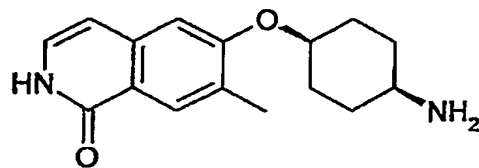
40

## 【0137】

6-(cis-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(26)

50

## 【化 3 4】



## 【0138】

a) *cis*-4-アミノシクロヘキサノール

ジクロロメタン (300 ml) 中のシクロヘキサノンオキシム (30.0 g、0.265 モル) に、0℃で次亜塩素酸 *tert*-ブチル (34.5 g、0.318 モル) をゆっくり加えた。得られた暗青色溶液を -20℃まで冷却し、その後、1,3-シクロヘキサジエン (31.9 g、0.398 モル) を加え、青色が消えるまで混合物を冷凍庫内に 5℃で 2 日間保管した。反応混合物をその容積の 50% まで濃縮し、その後、ジエチルエーテル (600 ml) をゆっくり加えた。一夜攪拌後、得られた沈殿物を吸引により単離し、2-オキサー-3-アザアビスシクロ [2.2.2] オクター-5-エン (29.0 g) を塩酸塩として得た。この物質 (5.0 g、0.045 モル) を、2 バールの水素圧下で酸化白金 (3.0 g、0.013 モル) を用いて水素化した。7 時間後、触媒を濾去し、4 M の塩酸ジオキサン溶液 (20 ml) を加えた。蒸発後、残留物をイソプロパノール (30 ml) から再結晶化して、*cis*-4-アミノシクロヘキサノール (3.1 g) を塩酸塩として得た。

## 【0139】

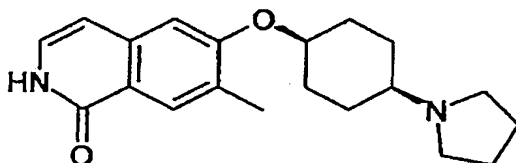
b) 6-(*cis*-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン (26)

*cis*-4-アミノシクロヘキサノール・塩酸塩 (2.55 g、16.8 ミリモル) 及び 6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン (25、工程 b) (5.0 g、16.8 ミリモル) から、実施例 25 (工程 c 及び d) に記載したようにして、6-(*cis*-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン・塩酸塩 (0.98 g) を製造した。R<sub>t</sub> = 0.99 分 (方法 B)。検出質量: 273.18 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0140】

## 7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン (27)

## 【化 3 5】



## 【0141】

## a) 2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン

DMF (40 ml) 中 6-(*cis*-4-アミノシクロヘキシルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン (26、工程 b) (0.4 g、1 ミリモル)、ヨウ化ナトリウム (0.31 g、2 ミリモル) 及び炭酸カルシウム (0.35 g、2.5 ミリモル) の溶液に、1,4-ジブロモブタン (0.24 g、1.1 ミリモル) を滴下しながら加えた。室温で 2 日間攪拌後、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。乾燥及び蒸発後、残留物をクロマトグラフィーで精製し、2-

4-メトキシ-ベンジル)-7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(182 mg)を得た。

【0142】

b) 7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(27)

2-(4-メトキシ-ベンジル)-7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(180 mg、0.4ミリモル)を、トリフルオロ酢酸(0.9 g)と、マイクロ波オーブン中150℃で加熱した。水による後処理後、7-メチル-6-(4-ピロリジン-1-イル-シクロヘキシルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オンを塩酸塩として得た。 $R_t = 1.07$ 分(方法B)。検出質量: 327.2 ( $M + H^+$ )。

10

【0143】

アミド生成の一般法:

好適なアミン(塩酸塩として)(0.6ミリモル)を無水DMF(7.5 mL)中に懸濁させた。0℃に冷却後、トリエチルアミン(0.6ミリモル)及びO-((エトキシカルボニル)シアノメチレンアミノ)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート(0.6ミリモル)を加えた。この溶液を、DMF(7.5 mL)中対応するカルボン酸(0.6ミリモル)及びトリエチルアミン(1当量)の溶液に加えた。混合物を室温に温め、2時間攪拌した。反応の進行をHPLCにより監視し、必要に応じて追加当量のTOTU及びトリエチルアミンを加えた。混合物を蒸発させ、粗生成物を酢酸エチルに溶解し、セライトで濾過し、溶媒を蒸発させた。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。

20

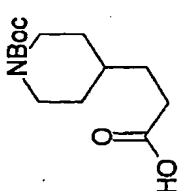
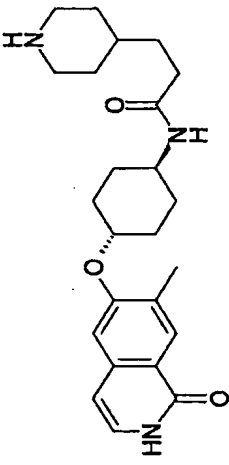
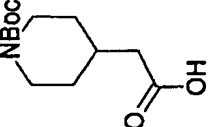
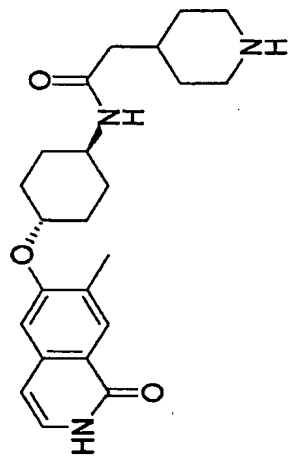
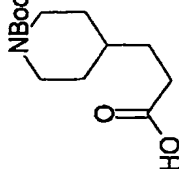
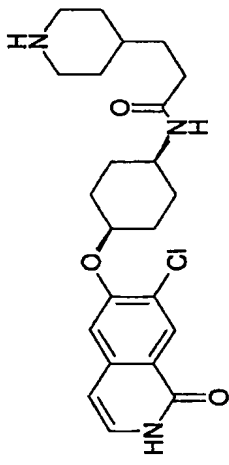
【0144】

得られた生成物をジクロロメタン(10 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加えた。混合物を常温で2時間攪拌し、蒸発させ、1 MのHClに溶解し、凍結乾燥した。最後に粗生成物を水に2回溶解し、次いで凍結乾燥により、所望の生成物を塩酸塩として得た。

【0145】

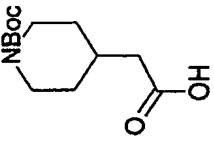
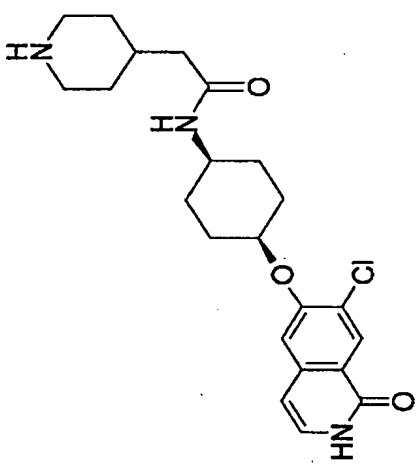
【表 4】

表-2

実施例	アミン	アルデヒド	生成物	[M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> / [min]	方法	化学名
28	25			412.4	1.07	B	N-[4-(7-メチル-1-オキ ソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリ ン-6-イルオキシ)-trans-シ クロヘキシル]-3-ピペリジン- 4-イル-プロピオンアミド
29	25			397.2	1.01	B	N-[4-(7-メチル-1-オキ ソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリ ン-6-イルオキシ)-trans-シ クロヘキシル]-2-ピペリジン- 4-イル-アセトアミド
30	12			432.2	1.06	B	N-[4-(7-クロロ-1-オキ ソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリ ン-6-イルオキシ)-cis-シク ロヘキシル]-3-ピペリジン-4 -イル-プロピオンアミド

【表 5】

表 2 (続き)

31	12			418.3	1.02	B	N-[4-(7-クロロ-1-オキ ソ-1,2-ジヒドロ-イソキノリ ン-6-イルオキシ)-cis-シク ロヘキシル]-2-ピペリジン-4 -イル-アセトアミド
----	----	-------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------	-------	------	---	---------------------------------------------------------------------------------------------

10

20

30

40

【0147】

(1R, 3S)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロペンタ

50

ノール (32)

【化36】

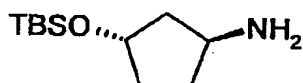


酢酸エチル (10 mL) 中 (1S, 4R)-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol (Curran, et al, Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004) (2.0 g, 9.33 mmol) の溶液を、20% 水酸化パラジウム/活性炭 (66 mg) を用いて処理し、この混合物を室温で水素雰囲気下 (1 気圧) で一夜攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物 (32) (2.0 g) を得た。R<sub>t</sub> = 1.72 分 (方法 C)。検出質量: 217.2 (M + H<sup>+</sup>)。

【0148】

(1S, 3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentylamine (33)

【化37】



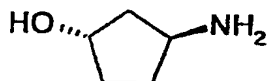
(1R, 3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentanol (32) (720 mg, 3.33 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (2.18 g, 8.32 mmol) をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、-20℃に冷却した。その後、アゾジカルボン酸ジエチル (1.05 mL, 6.65 mmol) を、そして3分後、ジフェニルホスホリルアジド (717 µL, 3.33 mmol) を滴下しながら加え、混合物を室温で一夜攪拌した。ジエチルエーテル及び飽和塩化ナトリウム溶液を加え、水相をジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、蒸発させた。

粗生成物をテトラヒドロフラン (15 mL) に溶解し、ポリスチレン上のトリフェニルホスフィン (1.47 g, 1.80 mmol) (1.2 mmol/g) を加えた。水 (2 mL) を加えた後、反応混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。樹脂を濾過により除去し、濾液を減圧下で蒸発させた。得られた生成物の標題化合物 (33) (256 mg) は、以降の変換には十分に純粋なものであった。R<sub>t</sub> = 1.11 分 (方法 C)。検出質量: 216.2 (M + H<sup>+</sup>)。

【0149】

(1S, 3S)-3-amino-cyclopentanol (34)

【化38】



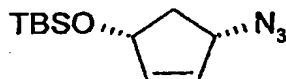
2-プロパノール (1 mL) 中 (1S, 3S)-3-(tert-butyldimethylsilyloxy)cyclopentylamine (33) (95 mg, 0.44 mmol) の溶液に、2N の塩酸 (1 mL) を加え、混合物の変換が完全に達成されるまで室温で攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで3回洗浄し、水相を減圧下で濃縮し、凍結乾燥した。残留物を水に溶解し、さらに凍結乾燥して、(1S, 3S)-3-amino-cyclopentanol (34) を塩酸塩として得た。R<sub>t</sub> = 0.13 分 (方法 C)。検出質量: 102.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0150】

((1R, 4S)-4-azido-cyclopent-2-en-1-yl)-tert-butyl

ージメチルーシラン (35)

【化39】



テトラヒドロフラン (6 mL) 中酢酸 (1 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルーシラニルオキシ) - シクロペンタ-2-エニルエステル (630 mg、2.46 ミリモル) [市販の酢酸 (1 S, 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロペンタ-2-エニルエステル (Curran, et al, Tetrahedron 1997, 53, 1983-2004) のシリル化により合成] と、水 (1.3 mL) 中アジ化ナトリウム (320 mg、4.91 ミリモル) の溶液とを化合させることによって標題化合物を製造した。この二相性混合物に、テトラフラン (2 mL) 中トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (112 mg、0.12 ミリモル) 及びトリフェニルホスフィン (258 mg、0.98 mg) の溶液を加え、反応混合物を 50℃ で 6 時間加熱して反応を完結した。飽和塩化ナトリウム溶液を加え、水相をエーテルで繰り返し抽出した。有機相を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗製の物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (35) (収量: 475 mg) を得た。

10

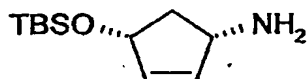
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ = 0.09 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 1.49 (dt, J = 3.9, 14.0 Hz, 1H), 2.69 (dt, J = 7.4, 14.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.26 (m, 1H), 4.75 - 4.79 (m, 1H), 5.92 - 5.95 (m, 1H), 6.05 (dt, J = 1.8, 5.4 Hz, 1H)。

20

【0151】

(1 S, 4 R) - 4 - (tert-ブチルジメチルーシラニルオキシ) - シクロペンタ-2-エニルアミン (36)

【化40】



30

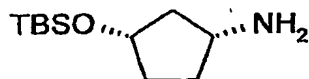
((1 R, 4 S) - 4 - アジド - シクロペンタ-2-エニルオキシ) - tert-ブチルジメチルーシラン (35) (935 mg、3.90 ミリモル) をテトラヒドロフラン (16 mL) に溶解し、トリフェニルホスフィン (1.13 g、4.29 ミリモル) を加えた。水 (2 mL) を加えた後、反応混合物を反応が完了するまで室温で攪拌した。飽和塩化ナトリウム溶液を加え、層を分離し、有機層を減圧下で蒸発させた。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (36) (890 mg) を得た。R<sub>t</sub> = 1.02 分 (方法 C)。検出質量: 214.3 (M + H<sup>+</sup>)。

【0152】

(1 R, 3 S) - 3 - (tert-ブチルジメチルーシラニルオキシ) - シクロペンタ-2-エニルアミン (37)

40

【化41】



【0153】

方法 A

メタノール (2 mL) 中 ((1 R, 4 S) - 4 - アジド - シクロペンタ-2-エニルオキシ) - tert-ブチルジメチルーシラン (35) (135 mg、0.56 ミリモル)

50

の溶液に、5%パラジウム／活性炭(60mg)を加え、室温で一夜、水素雰囲気下(1気圧)で懸濁液を攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を減圧下で蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、標題化合物(37)(98mg)を得た。 $R_t = 1.15$ 分(方法C)。検出質量: 216.3 ( $M+H^+$ )。

【0154】

方法B

エタノール(4ml)中(1S,4R)-4-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロペンタ-2-エニルアミン(36)(330mg、1.55ミリモル)の溶液を、5%パラジウム／活性炭(164mg)で処理し、混合物を室温で5時間、水素雰囲気下(1気圧)で攪拌した。触媒を濾過により除去し、濾液を蒸発させて、以後の変換に十分な純度を有する標題化合物(227mg)を得た。

【0155】

(1S,3S)-3-アミノシクロペンタノール(38)

【化42】



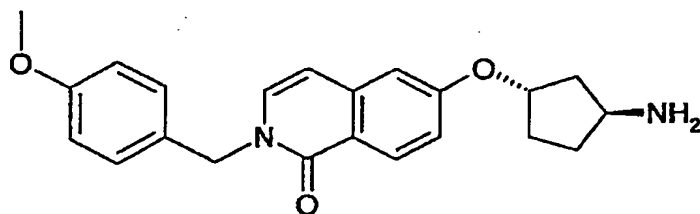
(1R,3S)-3-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロペンチルアミン(37)(486mg、2.26ミリモル)を出発物質として、(1S,3S)-3-アミノシクロペンタノール(34)について記載したプロコールに従って、標題化合物を塩酸塩として製造した。 $R_t = 0.14$ 分(方法C)。検出質量: 102.3 ( $M+H^+$ )。

20

【0156】

2-(4-メトキシベンジル)-6-((1S,3S)-3-アミノシクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(39)

【化43】



30

水素化ナトリウム(95%)(106mg、4.20ミリモル)をジメチルアセトアミド(3mL)に懸濁させ、ジメチルアセトアミド(1mL)に溶解した(1S,3S)-3-アミノシクロペンタノール(34)(193、1.40ミリモル)を滴下しながら加えた。1時間後、別のジメチルアセトアミド(3mL)に溶解した2-(4-メトキシベンジル)-6-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン(9)(402mg、1.42ミリモル)を加えた。反応が完了するまで反応混合物を80℃で攪拌した。この混合物を水に注ぎ、ジクロロメタン及び2-プロパノール(3:1)の混合物で3回抽出し、有機層を合わせて蒸発させた。水を加え、粗生成物を凍結乾燥して、残留しているジメチルアセトアミドを除去した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、標題化合物(250mg)を得た。 $R_t = 1.20$ 分(方法E)。検出質量: 365.2 ( $M+H^+$ )。

40

【0157】

39の合成について記載したのと同じ手順により、対応する2-(4-メトキシベンジル)-6-フルオロ-2H-イソキノリン-1-オン及び3-アミノシクロペンタノールを用いて、以下の3つの生成物を得た(表3)。

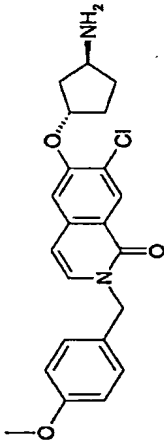
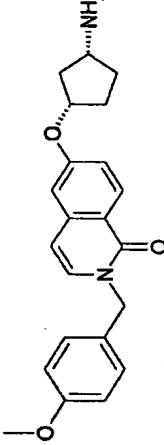
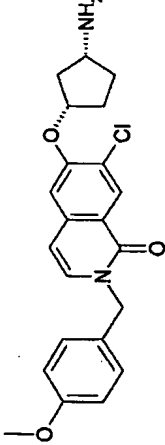
50



【 0 1 5 8 】

【 表 6 】

表-3

実施例	イツキノリノン	アミン	生成物	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> [min]	方法
40	10	34		2-(4-メトキシ-ベンジル)- 6-((1S, 3S)-3-ア ミノ-シクロ-ペンチルオキシ) -7-クロロ-2H-イソキノ リン-1-オン	399.1	1.32	E
41	9	38		2-(4-メトキシ-ベンジル)- 6-((1S, 3R)-3-アミ ノ-シクロ-ペンチルオキシ)- 7-クロロ-2H-イソキノリ ン-1-オン	365.2	1.23	E
42	10	38		2-(4-メトキシ-ベンジル)- 6-((1S, 3R)-3-ア ミノ-シクロ-ペンチルオキシ) -7-クロロ-2H-イソキノ リン-1-オン	399.1	1.25	E

10

20

30

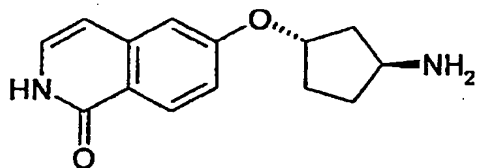
40

【 0 1 5 9 】

50

6-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(43)

【化44】



2-(4-メトキシベンジル)-6-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(39)(125mg、0.34ミリモル)をTFA(1mL)に溶解し、マイクロ波オーブン中150℃で3時間加熱した。メタノールを加え、反応混合物を蒸発させた。この溶液を1NのHClに溶解し、ジクロロメタンで3回抽出した。ジクロロメタン層を合わせて1NのHClで2回抽出し、HCl層を合わせて凍結乾燥した。残留物を水に溶解し、再び凍結乾燥し、6-((1S, 3S)-3-アミノシクロペンチルオキシ)-2H-イソキノリン-1-オン(43)(42mg)を塩酸塩として得た。 $R_t = 0.86$ 分(方法E)。検出質量: 245.1 ( $M+H^+$ )

10

【0160】

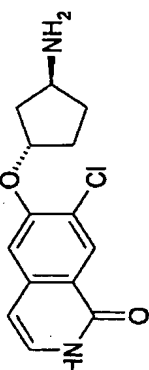
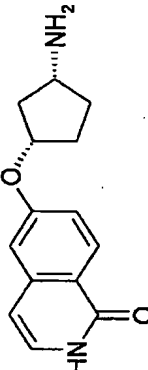
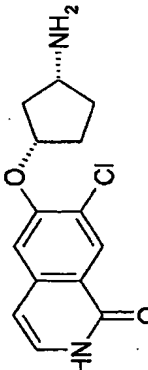
43の合成について記載したのと同じ手順により、対応する2-(4-メトキシベンジル)-2H-イソキノリン-1-オン類を出発物質として、以下の3つの生成物を塩酸塩として得た(表4)。

20

【0161】

【表 7】

表-4

実施例	出発化合物	生成物	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>t</sub> / [min]	方法
44	40		6-((1S, 3S) -3-アミノ- -シクロペンチルオキシ)-7- クロロ-2H-イソキノリン-1 -オン	279.1	1.00	F
45	41		6-((1S, 3R) -3-アミノ- -シクロペンチルオキシ)-2H -イソキノリン-1-オン	245.2	0.64	C
46	42		6-((1S, 3R) -3-アミノ- -シクロペンチルオキシ)-7- クロロ-2H-イソキノリン-1 -オン	279.1	0.90	E

10

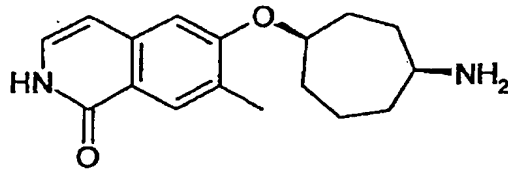
20

30

40

6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(47)

【化45】



【0163】

a) cis-4-アミノシクロヘプタノール

塩化メチレン(240ml)中シクロヘキサノンオキシム(16.8g、0.149モル)の溶液に、0℃で次亜塩素酸tert-ブチル(19.4g、0.178モル)をゆっくり加えた。得られた暗青色溶液を-20℃に冷却し、その後、エタノール(30ml)及び1,3-シクロヘプタジエン(20.0g、0.212ミリモル)を加え、この混合物を、暗青色が消えるまで5℃で2日間冷凍庫内に保管した。反応混合物をイソプロパノール(30ml)に加え、その後、ジエチルエーテル(300ml)に加え、3時間攪拌した後、得られた沈殿物を吸引により単離して、6-オキサ-7-アザビシクロ[3.2.2]ノナ-8-エン・塩酸塩(18.6g)を得た。この物質(9.0g、0.072モル)を、5バールの水素雰囲気下でパラジウム/活性炭を用いて水素化した。変換が終了した後、触媒を濾去し、4Mの塩酸ジオキサン溶液(30ml)を加えた。蒸発後、残留物をイソプロパノール(20ml)及び(ジエチルエーテル)(500ml)から再結晶し、cis-4-アミノシクロヘプタノール(7.5g)を塩酸塩として得た。

【0164】

b) 6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-2-(メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン

ジメチルアセトアミド(5ml)中cis-4-アミノシクロヘプタノール(223mg、1.35ミリモル)の溶液を、80%水素化ナトリウム(242mg、8.1ミリモル)と共に室温で15分間攪拌した。その後、ジメチルアセトアミド(10ml)中6-フルオロ-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(25、工程b)(0.4g、1.35ミリモル)の溶液を加えた。反応混合物を80℃で8時間加熱し、その後、更にcis-4-アミノシクロヘプタノール及び水素化ナトリウム(それぞれ、当初量の30%)を加えた。80℃で更に8時間後、反応混合物を水に加え、ジクロロメタンで抽出した。粗生成物をジクロロメタン/メタノール(100:0~97:3)を用いたクロマトグラフィーにより精製し、6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-2-(メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(134mg)を得た。

【0165】

c) 6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(47)

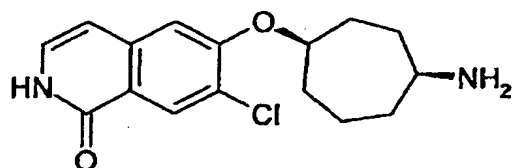
6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-2-(4-メトキシベンジル)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(130mg、0.32ミリモル)をトリフルオロ酢酸(730mg、6.4ミリモル)に溶解し、混合物をマイクロ波オーブン中、150℃で2時間加熱した。その後、過剰なトリフルオロ酢酸を減圧下で留去し、残留物を水で希釈し、この溶液をアルカリ性とした。ジクロロメタンで抽出後、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発させ、6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-7-メチル-2H-イソキノリン-1-オン(47)(24mg)を得た。 $R_t = 0.96$ 分(方法B)。検出質量: 287.3 ( $M+H^+$ )。

【0166】

7-クロロ-6-(cis-4-アミノシクロヘプチルオキシ)-2H-イソキノリン

- 1 - オン (48)

【化46】

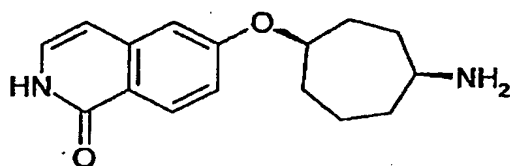


6-(cis-4-amino-7-methyl-2H-isokinolin-1-yl)-7-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-2H-isokinolin-1-one (47) の合成について記載したのと同様の方法で、cis-4-amino-7-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-2H-isokinolin-1-one (10) を用いて、標題化合物を塩酸塩として得た。R<sub>t</sub> = 1.05 分 (方法 B)。検出質量: 307.12 (M+H<sup>+</sup>)。

【0167】

6-(cis-4-amino-7-methyl-2H-isokinolin-1-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-2H-isokinolin-1-one (49)

【化47】



10

20

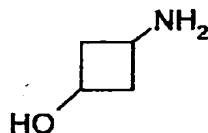
6-(cis-4-amino-7-methyl-2H-isokinolin-1-yl)-2-(4-methoxybenzyl)-2H-isokinolin-1-one (47) の合成について記載したのと同様の方法で、cis-4-amino-7-methyl-2-(4-methoxybenzyl)-2H-isokinolin-1-one (9) を用いて、標題化合物を塩酸塩として得た。R<sub>t</sub> = 0.81 分 (方法 C)。検出質量: 273.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0168】

3-amino-7-methyl-2H-isokinolin-1-one (50)

30

【化48】



エタノール (20 ml) 中 (3-oxo-7-methyl-2H-isokinolin-1-yl)-tert-butyl ester (2.00 g, 10.8 mmol) の 0℃ の冷溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (204 mg, 5.40 mmol) を少量ずつ加えた。変換が完全に達成されるまで、室温で反応混合物を攪拌した。溶媒を蒸発させ、粗生成物をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウムで処理した。相を分離し、水相をジクロロメタンで 2 回抽出した。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して、粗製の (3-hydroxy-7-methyl-2H-isokinolin-1-yl)-tert-butyl ester を得た。R<sub>t</sub> = 0.76 分 (方法 C)。検出質量: 132.2 (M-t B.u.+H<sup>+</sup>)。

40

【0169】

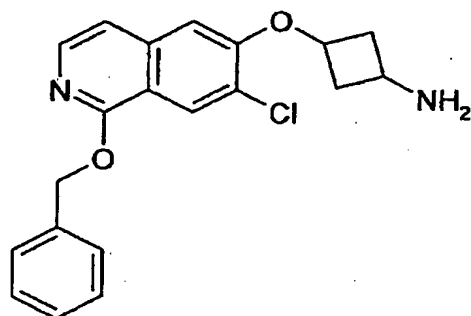
粗製のアルコールをジクロロメタン (90 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (11 mL) を加えた。室温で一夜攪拌し、2 N の塩酸 (100 mL) を加え、相を分離し、減圧下で水相を濃縮した。残留物を水に 2 回溶解し、続いて凍結乾燥して、ジアステレオマーの混合物として、標題化合物 (50) (980 mg) を塩酸塩として単離した。R<sub>t</sub> = 0.19 分 (方法 C)。検出質量: 88.35 (M+H<sup>+</sup>)。

50

【0170】

3-(1-ベンジルオキシ-7-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロブチルアミン  
(51)

【化49】



10

ジメチルアセトアミド (16 ml) 中水素化ナトリウム (60%) (459 mg、11.5 mmol) の懸濁液に、ジメチルアセトアミド (8 ml) 中 3-アミノ-シクロブタノール (50) (333 mg、3.82 mmol) の溶液を加えた。室温で 60 分攪拌後、ジメチルアセトアミド (16 ml) 中 1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン (11) (1.00 g、3.48 mmol) の溶液を加え、最初は室温で、次いで 50℃ で 2 時間攪拌を継続して、反応を完結させた。水を加えて反応をクエンチし、反応混合物をジクロロメタンと 2-プロパノール (3:1) の混合液を用いて 3 回抽出した。有機層を合わせて蒸発させ、水を加え、粗生成物を凍結乾燥して、残存するジメチルアセトアミドを除去した。得られた粗生成物をシルカゲルクロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (51) (377 mg) をジアステレオマーの混合物として得た。R<sub>t</sub> = 0.85 分 (方法 H)。検出質量: 355.1 (M+H<sup>+</sup>)。

20

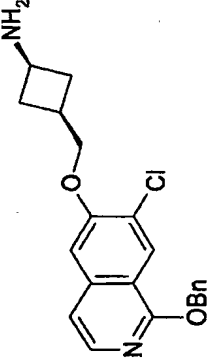
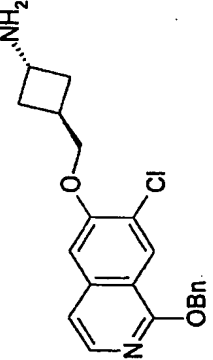
1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン (11) 及び対応する (3-アミノ-シクロブチル)-メタノール類を用いて、化合物 51 の合成について記載したのと同じ手順により、以下の 2 つの生成物を得た。

【0171】

30

【表 8】

表-5

実施例	出発化合物	生成物	化学名	[M+H] <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> [min]	方法
52	cis-(3-アミノ-シクロ ブチル)-メタノール		cis-3-(1-ベンジルオキシ -7-クロロ-イソキノリン-6 -イルオキシメチル)-シクロブチ ルアミン	369.2	1.26	C
53	trans-(3-アミノ-シ クロブチル)-メタノール		trans-3-(1-ベンジルオ キシ-7-クロロ-イソキノリン -6-イルオキシメチル)-シクロ ブチルアミン	369.2	1.22	C

10

20

30

40

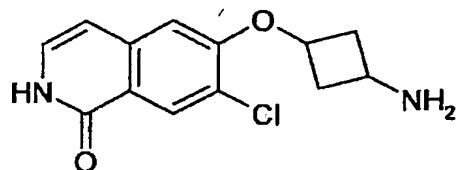
50

【0172】

6-(3-アミノ-シクロブチル)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (5

4)

【化50】



2-プロパノール (8 ml) 中 3-(1-ベンジルオキシ-7-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロブチルアミン (51) (377 mg、1.06 ミリモル) の溶液を 2 N の塩酸水溶液 (8 mL) で処理し、変換が完了するまで攪拌した。反応混合物を蒸発させ、水から 2 回凍結乾燥し、そして 2-プロパノールから再結晶した。ジアステレオマーの分離不能な混合物として、標題化合物 (195 mg) を塩酸塩として単離することができた。R<sub>t</sub> = 1.92 分 (方法 G)。検出質量: 265.1 (M+H<sup>+</sup>)。 10

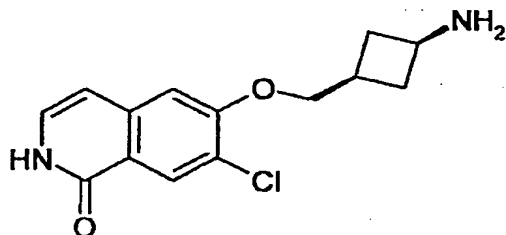
【0173】

6-(3-アミノ-シクロブトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (54) の合成について記載したのと同じ手順により、3-アミノシクロブタノール (50) の対応するシス-異性体及びトランス-異性体を用いて、純粋なシス-異性体及びトランス-異性体を塩酸塩として、それぞれ得ることができた。シス-異性体 (54a): R<sub>t</sub> = 1.85 分 (方法 I)。検出質量: 265.1 (M+H<sup>+</sup>)；トランス-異性体 (54b): R<sub>t</sub> = 1.90 分 (方法 I)。検出質量: 265.1 (M+H<sup>+</sup>)。 20

【0174】

cis-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (55)

【化51】



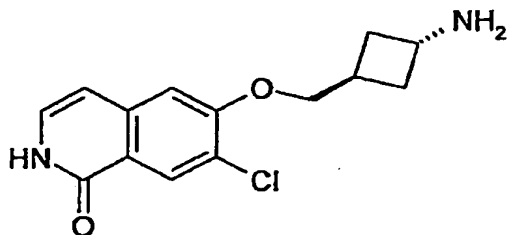
30

化合物 54 について記載したようにして、cis-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (52) (756 mg、2.05 ミリモル) を出発物質として、cis-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (55) (460 mg) を塩酸塩として得た。R<sub>t</sub> = 1.91 分 (方法 I)。検出質量: 279.1 (M+H<sup>+</sup>)。 40

【0175】

trans-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン (56)

【化52】



50

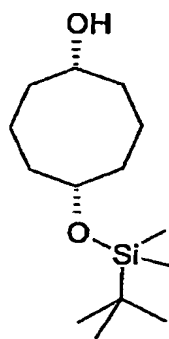


化合物 54 について記載したようにして、*trans*-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2*H*-イソキノリン-1-オン (53) (778 mg、2.11 ミリモル) を出発物質として、*trans*-6-(3-アミノ-シクロブチルメトキシ)-7-クロロ-2*H*-イソキノリン-1-オン (56) (353 mg) を塩酸塩として得た。 $R_t = 1.87$  分 (方法 I)。検出質量: 279.2 ( $M+H^+$ )。

【0176】

*cis*-5-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-シクロオクタノール (57)

【化 53】



10

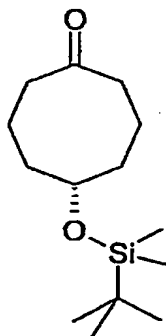
イミダゾール (21.4 g、312 ミリモル)、*t*-ブチルジメチルシリルクロリド (34.5 g、229 ミリモル) 及び DMA P (10 mg) を、THF (500 mL) 中 *cis*-1,5-シクロオクタジオールの溶液に加えた。反応混合物を 2 時間攪拌した後水でクエンチし、続いて酢酸エチルで抽出した。有機相を飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濾過し、蒸発させて、粗生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、所望の生成物 (26.0 g) を無色の油状物質として得た。 $R_t = 3.00$  分 (方法 J)。検出質量: 259.2 ( $M+H^+$ )。

20

【0177】

5-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-シクロオクタノン (58)

【化 54】



30

攪拌中のジクロロメタン (50 mL) 中オキサリルクロリド (3.7 g、29 ミリモル) の溶液に、ジクロロメタン (25 mL) 中ジメチルスルホキシド (4.5 g、58 ミリモル) の溶液を、 $-78^{\circ}\text{C}$  で滴下しながら加えた。溶液を  $-78^{\circ}\text{C}$  で 30 分間攪拌し、その後、温度を  $-78^{\circ}\text{C}$  に保ちながら、ジクロロメタン (30 mL) 中の *cis*-5-(*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ)-シクロオクタノール (57) (5.0 g、19.3 ミリモル) を滴下しながら加えた。30 分攪拌後、トリエチルアミン (9.8 g、97 ミリモル) を滴下しながら加え、温度を  $-30^{\circ}\text{C}$  に温まるにまかせた。更にジクロロメタン (50 mL) を加え、この溶液を  $-30^{\circ}\text{C}$  で 1 時間攪拌した。攪拌しながら飽和塩化アンモニウム溶液 (300 mL) を少しずつ加え、その後有機層を分離した。有機

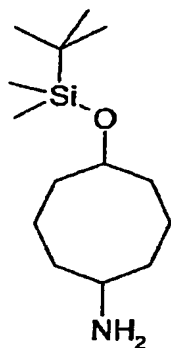
40

50

相を更に塩化アンモニウムで洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、所望の生成物（5.0 g）を黄色の油状物質として得、これを更に精製することなく使用した。 $R_t = 1.96$ 分（方法C）。検出質量：257.3 ( $M+H^+$ )。

【0178】

5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロオクチルアミン (59)  
【化55】



10

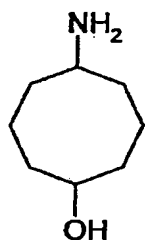
チタンイソプロポキシド（11.0 g、38.6ミリモル）を、2 Mのアンモニアエタノール溶液（48.3 mL、96.5ミリモル）中5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロオクタノン（58）（5.0 g、19.3ミリモル）の溶液に加え、6時間攪拌した。水素化ホウ素ナトリウム（1.1 g、29ミリモル）を加えた後、混合物を室温で4日間攪拌した。2 Mのアンモニア水溶液（50 mL）を加えて反応をクエンチした。白色沈殿物を濾過により除去し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、ジエステレオマーの混合物として5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロオクタチルアミン（59）（4.5 g）を黄色の油状物質として得、これを更に精製することなく使用した。 $R_t = 2.14$ 分（方法J）。検出質量：258.2 ( $M+H^+$ )。

20

【0179】

5-アミノシクロオクタノール (60)

【化56】



30

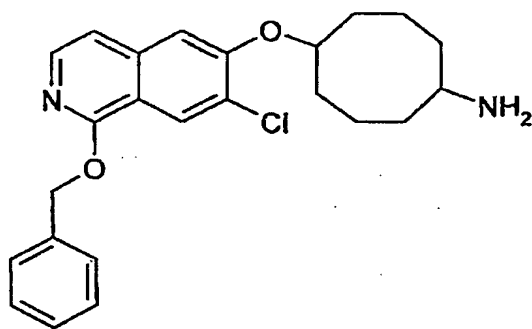
2 Nの塩酸水溶液（35 mL）を、2-プロパノール（35 mL）中5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロオクチルアミン（59）（3.5 g、13.6ミリモル）の溶液に加え、得られた溶液を室温で一夜攪拌した。イソプロパノールを減圧下で除去し、得られた水溶液をtert-ブチルメチルエーテルで洗浄した。水層を凍結乾燥することにより、ジエステレオマー混合物として粗製5-アミノシクロオクタノール（60）（2.7 g）を塩酸塩として得、これを更に精製することなく使用した。 $R_t = 0.18$ 分（方法C）。検出質量：144.2 ( $M+H^+$ )。

40

【0180】

5-(1-ベンジルオキシ-7-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)-シクロオクチルアミン (61)

【化 5 7】



10

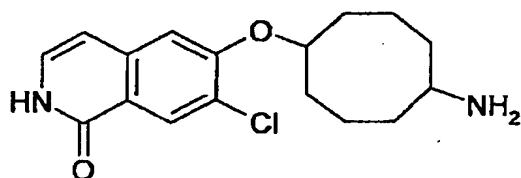
3-(1-ベンジルオキシ-7-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロブチルアミン(51)について記載したプロトコールに従い、1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロ-イソキノリン(11)(0.8g、2.78ミリモル)、水素化ナトリウム(60%)(417mg、14.4ミリモル)及び5-アミノ-シクロオクタノール(60)(0.63g、3.5ミリモル)を出発物質として、標題化合物(1.3g)を合成した。シリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=100:7:0.75)により精製し、所望の生成物(0.35g)をジアステレオマー混合物として得た。 $R_t=1.41$ 分(方法C)。検出質量:413.1( $M+H^+$ )。

20

【0181】

6-(5-アミノ-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン(62)

【化 5 8】



30

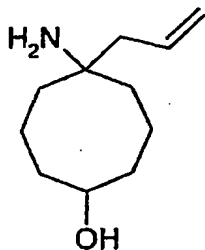
化合物54の製造について記載した方法を用い、5-(1-ベンジルオキシ-7-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-シクロオクチルアミン(61)(0.22g、0.54ミリモル)を出発物質として、6-(5-アミノ-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン(62)(124mg)を塩酸塩として得た。 $R_t=1.85$ 分(方法I)。検出質量:321.1( $M+H^+$ )。

【0182】

1-アリル-5-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-シクロオクチルアミン(63)

【化 5 9】

40



7Nのアンモニアメタノール溶液(8.4mL、58.5ミリモル)中5-(tert

50

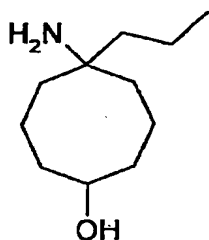
ーブチルジメチルシラニルオキシ)シクロオクタノン(1.5g、5.85ミリモル)の溶液を予め室温で15分間攪拌した後、この溶液に2-アリル-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-(ジオキサ)-ボロラン(1.7mL、9.36ミリモル)を滴下しながら加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、残留物をジエチルエーテル(100mL)に再溶解した。その後、1NのHCl水溶液(100mL)を滴下しながら加え、得られた2相性混合物を30分間攪拌した。層を分離し、水層をジエチルエーテルで洗浄し、水酸化ナトリウムを添加してpHをpH9に調整した。その後、この懸濁液を、ジクロロメタンと2-プロパノールの3:1混合液で抽出し、有機抽出物を合わせて減圧下で濃縮し、標題化合物(0.89g)をジアステレオマー混合物として得た。 $R_t=0.44$ 分、 $0.49$ 分(方法C)。検出質量:184.3( $M+H^+$ )。

10

【0183】

5-アミノ-5-プロピル-シクロオクタノール(64)

【化60】



20

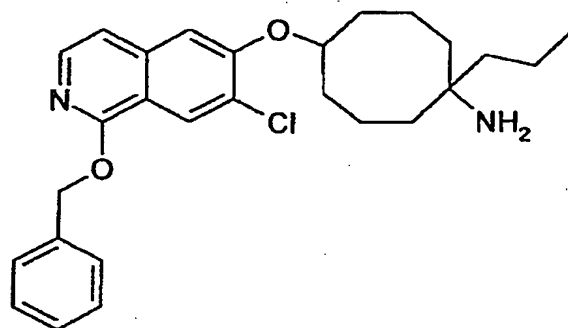
メタノール(15mL)中1-アリル-5-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシ)-シクロオクチルアミン(63)(895mg、4.88ミリモル)の溶液を、10%パラジウム/活性炭(52mg)で処理し、混合物を水素雰囲気下(1気圧)に室温で一夜攪拌した。濾過により触媒を除去し、濾液を減圧下で蒸発させて、標題化合物(64)(0.794g)を得た。 $R_t=0.56$ 分、 $0.62$ 分(方法C)。検出質量:186.3( $M+H^+$ )。

【0184】

5-(1-ベンジルオキシ-7-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)-1-プロピル-シクロオクチルアミン(65)

30

【化61】



40

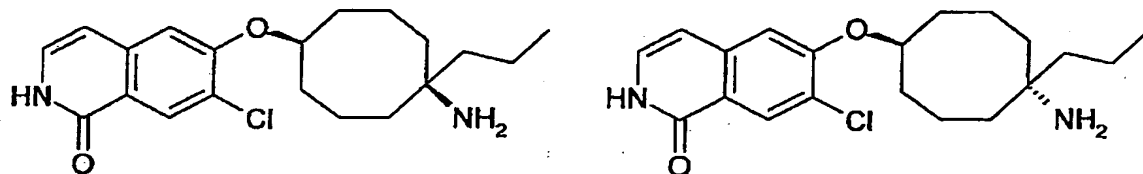
3-(1-ベンジルオキシ-7-クロロイソキノリン-6-イルオキシ)-シクロブチルアミン(51)について記載したプロトコールに従い、1-ベンジルオキシ-7-クロロ-6-フルオロイソキノリン(11)(1.11g、3.86ミリモル)、水素化ナトリウム(60%)(514mg、12.9ミリモル)及び5-アミノ-5-プロピル-シクロオクタノール(64)(794mg、4.29ミリモル)を出発物質として、標題化合物(572mg)をジアステレオマー混合物として得た。 $R_t=1.52$ 分、 $1.56$ 分(方法C)。検出質量:453.3( $M+H^+$ )。

50

## 【0185】

6-(cis-5-アミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン及び6-(trans-5-アミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オン(66/67)

## 【化62】



10

化合物54の製造について記載した方法を用い、5-(1-ベンジルオキシ-7-クロロ-イソキノリン-6-イルオキシ)-1-プロピル-シクロオクチルアミン(65)(396mg、0.87ミリモル)を出発物質として、6-(5-アミノ-5-プロピル-シクロオクチルオキシ)-7-クロロ-2H-イソキノリン-1-オンを塩酸塩として得た。混合物を、分取型HPLCを介する分離及び残留物の2NのHCl及び水からの凍結乾燥により、純粋なジアステレオマー66及び67(それぞれ、182mg及び86mg)が得られた。立体異性体1(66): $R_t=2.31$ 分(方法I)。検出質量:363.2( $M+H^+$ )、346.2( $M-NH_3+H^+$ )。立体異性体2(67): $R_t=2.52$ 分(方法G)。検出質量:363.2( $M+H^+$ )、346.2( $M-NH_3+H^+$ )。2つの誘導体の相対立体化学を任意に割り付けた。

20

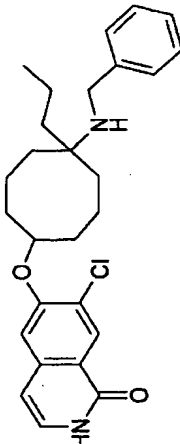
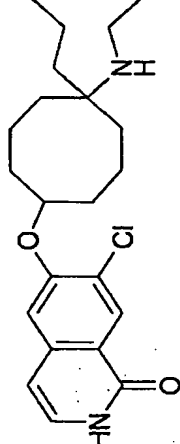
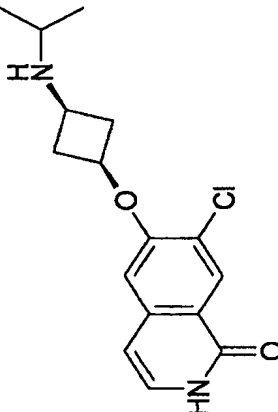
## 【0186】

化合物15から22の合成について記載した還元的アミノ化反応の一般法により、対応するイソキノリノン類及びアルデヒド又はケトンを用いて、以下の化合物を塩酸塩として得た(表6)。

## 【0187】

【表 9】

表-6

実施例	出発化合物	アルデヒド /ケトン	生成物	化学名	[M <sup>+</sup> H] <sup>+</sup>	R <sub>f</sub> [min]	方法
68	66	ベンズアルデヒド		6-(5-ベンジル-7- ノ-5-プロピル-シク ロオクタルオキシ)-7- クロロ-2H-イソキノ リン-1-オン	453.3	2.62	I
69	66	アセトアルデヒド		7-クロロ-6-(5-エ チルアミノ-5-プロピ ル-シクロオクタルオキ シ)-2H-イソキノリン -1-オン	391.3	1.06	C
70	54a	アセトン		7-クロロ-6-(cis -3-イソプロピルアミ ノ-シクロプロトキシ)-2 H-イソキノリン-1- オン	307.1	2.06	I

10

20

30

40

50

【表 10】

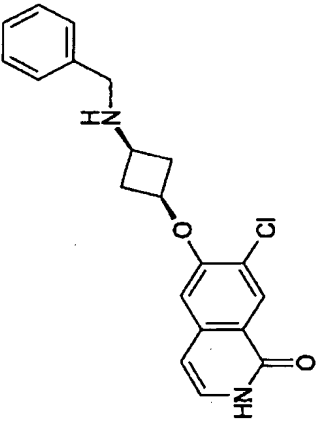
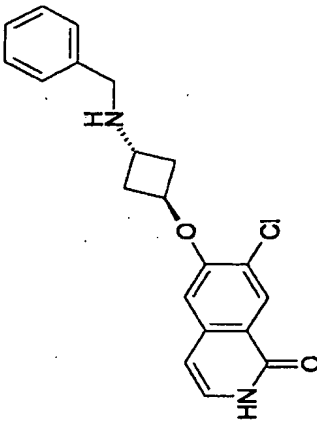
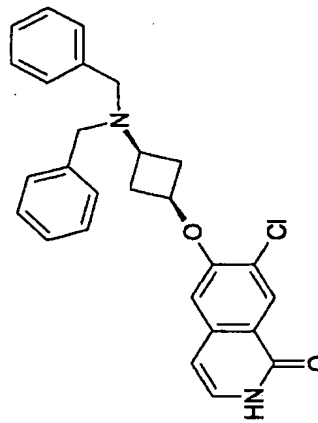
71	54a	ベンズアルデヒド		6-(3-cis-ベンジル アミノ-シクロプロトキ シ)-7-クロロ-2H- イソキノリン-1-オン	355.1	2.40	I
72	54b	ベンズアルデヒド		6-(3-trans-ベ ンジルアミノ-シクロプロ トキシ)-7-クロロ-2 H-イソキノリン-1- オン	355.1	2.43	I
73	54a	ベンズアルデヒド		7-クロロ-6-(3- cis-ベンジルアミ ノ-シクロプロトキシ)-2 H-イソキノリン-1- オン	445.1	2.72	I

表 6 (続き)

【表 1 1】

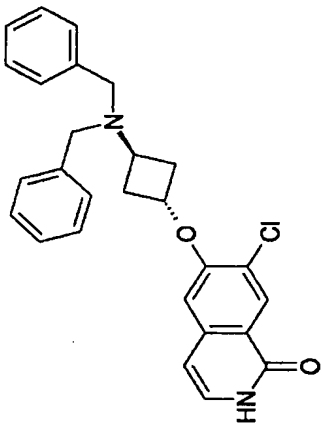
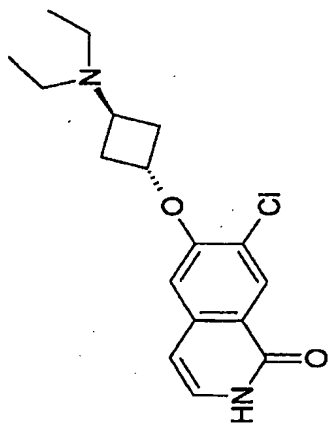
74	54b	ベンズアルデヒド		7-クロロ-6-(3- trans-ジベンジル アミノ-シクロブトキシ)- 2H-イソキノリン- 1-オン	445.1	2.88	I
75	54b	アセトアルデヒド		7-クロロ-6-(3- trans-ジエチルア ミノ-シクロブトキシ)- 2H-イソキノリン-1 -オン	321.1	2.14	I

表 6 (続き)

【0190】

R h o キナーゼ阻害の測定

10

20

30

40

50



R h oキナーゼ阻害を測定するために、 $IC_{50}$ 値を以下のプロトコールに従って測定した。

【0191】

活性ヒト組換えROCK II (N-末端His 6標識組換えヒトROCK-II残基11-552)は、Upsate Ltd.社 (Dundee、英国) から購入した。ペプチド基質、フルオレセイン-AKRRLSSSLRA-COOHはJPT Peptide Technologies社 (Berlin、ドイツ) から入手した。アデノシン-5'-三リン酸 (ATP)、ウシ血清アルブミン (BSA)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-エタンスルホン酸 (Hepes)、Brj-35及びジチオスレイトール (DTT) は、Sigma-Aldrich社 (Munich、ドイツ) から購入した。トリス (ヒドロキシメチル)-アミノメタン (Tris)、塩化マグネシウム、NaOH、1 MのHCl及びEDTAはMerck Biosciences社 (Darmstadt、ドイツ) から入手した。「完全」プロテアーゼ阻害剤は、Roche Diagnostics社 (Mannheim、ドイツ) からのものであった。

10

【0192】

試験化合物を、緩衝液1 (25 mMのTris-HCl、pH 7.4、5 mMのMgCl<sub>2</sub>、2 mMのDTT、0.02% (w/v) BSA及び3% DMSO) 中で適切な濃度に希釈した。ROCK II酵素は、緩衝液2 (25 mMのTris-HCl、pH 7.4、5 mM MgCl<sub>2</sub>、2 mMのDTT及び0.02% (w/v) BSA) 中で100 ng/mlの濃度に希釈した。ペプチド基質及びATPを緩衝液2中で、それぞれ3 µM及び120 µMの濃度に希釈した。2.2 µlの化合物を、384ウェルの小容量マイクロタイタープレート (Greiner社 (Bio-One、Frickenhause、ドイツ)) 中で2 µlの希釈酵素と混合し、そしてペプチド基質とATPを含有する2 µlの溶液の添加によって酵素反応を開始した。32℃で60分インキュベーションした後、100 mMのHepes-NaOH、pH 7.4、0.015% (v/v) Brj-35、45 mMのEDTA及び0.227%のチップコーティング試薬1 (Caliper Lifescience Inc社 (Hopkinton、MA)) を含有する溶液 (20 µl) の添加により反応を停止した。次いで基質ペプチドのリン酸化を、基本的にPommereau et al (J. Biomol. Screening 9 (5), 409-416, 2004) によって記述された通りCaliper 3000装置で検出した。分離条件は以下の通りである：圧力-1.3 psi、上流電圧-1562 V、下流電圧-500 V、試料シップ時間-200 ms。陽性対照 (化合物の代わりに緩衝液1) 及び陰性対照 (化合物の代わりに緩衝液1及びROCK IIの代わりに緩衝液2) を各プレートで並列に作動させた。

20

30

【0193】

以下の生成物/化合物を、上記実施例で得られたそれぞれの形態 (塩又は遊離塩基) を用いることによって上記のアッセイで試験し、以下の活性が測定された。

【表 1 2】

化合物 No.	pIC50
15	+++++
16	+++++
17	+++++
18	+++++
19	+++++
20	+++++
21	+++++
22	+++++
24	+++++
28	++++
29	++++
30	+++++

化合物 No.	pIC50
31	+++++
44	+++++
45	+++++
47	+++++
48	+++++
54	+++++
56	+++++
66	+++++
67	+++++

10

20

30

## 【0194】

得られた活性は、以下のように  $IC_{50}$  の負の 10 を底とする対数 ( $pIC_{50}$ ) で表示される。

+	:					$pIC_{50}$	$\leq$	3.0
++	:	3.0	$\leq$	$pIC_{50}$	$<$	4.0		
+++	:	4.0	$\leq$	$pIC_{50}$	$<$	5.0		
++++	:	5.0	$\leq$	$pIC_{50}$	$<$	6.0		
+++++	:	6.0	$\leq$	$pIC_{50}$				

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP2007/011164

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D217/24 C07D401/12 A61K31/472 A61K31/4725 A61K31/5377		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 1 541 559 A1 (ASAHI KASEI PHARMA CORP [JP]) 15 June 2005 (2005-06-15) claims 1,36,37	1-51
P,X	WO 2007/012422 A (SANOFI AVENTIS DEUTSCHLAND GMB [DE]; PLETTENBURG OLIVER [DE]; HOFMEIST) 1 February 2007 (2007-02-01) page 1, line 3 - line 6; claims 1,48-52; tables 1,2,4-9	1-51
E	WO 2008/020081 A (ORGANON NV [NL]; RAY PETER CHRISTOPHER [GB]; LAATS STEVEN [GB]; MORPHY) 21 February 2008 (2008-02-21) page 1; claims 1,8,9; examples 7A,8,9A,11D,11E	1-51
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
Special categories of cited documents: *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *S* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 8 Apr11 2008		Date of mailing of the international search report 17/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5018 Patentstein 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Morigg1, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application no

PCT/EP2007/011164

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1541559	A1	15-06-2005	AU 2003281623 A1	09-02-2004
			CA 2493230 A1	29-01-2004
			CN 1668600 A	14-09-2005
			WO 2004009555 A1	29-01-2004
WO 2007012422	A	01-02-2007	AR 057082 A1	14-11-2007
			AU 2006274246 A1	01-02-2007
WO 2008020081	A	21-02-2008	US 2008045566 A1	21-02-2008

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	27/06	(2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	1/16	(2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	7/02	(2006.01)	A 6 1 P	7/02	
A 6 1 P	25/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/08	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	19/10	(2006.01)	A 6 1 P	19/10	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	15/08	(2006.01)	A 6 1 P	15/08	
A 6 1 P	15/10	(2006.01)	A 6 1 P	15/10	
A 6 1 P	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	5/00	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	3/06	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	3/04	(2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	31/18	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	19/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/18	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	19/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
			A 6 1 P	43/00	1 1 1
			A 6 1 P	43/00	1 0 5

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TC), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 オリヴァー・ブレッテンブルク

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 アルミン・ホーフマイスター

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

(72)発明者 カトリン・ローレンツ

ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン. サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ベー・ハー

- (72)発明者 ヨーアヒム・ブレンデル  
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 マティーアス・レーン  
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー
- (72)発明者 ジョン・ウェストン  
ドイツ連邦共和国65926フランクフルト・アム・マイン, サノフィーアベンティス・ドイツ  
ラント・ゲー・エム・ペー・ハー

F ターム(参考) 4C034 AM05

4C063	AA01	BB08	CC15	DD10	EE01					
4C086	AA01	AA02	AA03	BC30	BC50	BC73	GA07	GA12	MA01	MA04
	NA14	ZA06	ZA08	ZA16	ZA20	ZA33	ZA36	ZA40	ZA42	ZA45
	ZA54	ZA59	ZA70	ZA75	ZA81	ZA96	ZA97	ZB07	ZB11	ZB21
	ZB26	ZB33	ZB35	ZC02	ZC20	ZC33	ZC35	ZC55		